

**Retrospektivstudie und klinische Nachuntersuchung  
von Patienten mit hochgradigen Gliomen WHO-Grad III und IV  
und Temozolomid-Chemotherapie aus  
der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena  
von 1995 bis 2005**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Annett Montag

geboren am 19.09.1983

in Mühlhausen

### **Gutachter**

1. Herr Prof. Dr. med. R. Kalff (Universitätsklinikum Jena)
2. Herr Prof. Dr. med. A. Unterberg (Universitätsklinikum Heidelberg)
3. Frau Prof. Dr. med. G. Schackert (Universitätsklinikum Dresden)

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.11.2009**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Aufbau und Funktion des gesunden Gehirns.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Tumoren des Gehirns.....</b>	<b>4</b>
2.2.1 Epidemiologie.....	4
2.2.2 Entstehung.....	4
2.2.3 Einteilung der Hirntumoren.....	5
<b>2.3 Gliome.....</b>	<b>6</b>
2.3.1 Epidemiologie.....	6
2.3.2 WHO-Klassifikation und WHO-Gradierung.....	6
2.3.3 Symptomatik.....	8
2.3.4 Diagnostik.....	9
2.3.5 Therapie.....	9
<b>2.4 Temozolomid-Chemotherapie.....</b>	<b>12</b>
2.4.1 Anwendungsgebiete.....	12
2.4.2 Wirkungsweise.....	12
2.4.3 Dosierung.....	13
a) TMZ-Dosierung in der Primärtherapie des Glioblastoms.....	13
b) TMZ-Dosierung in der Therapie progredienter hochgradiger Gliome.....	14
2.4.4 Art und Dauer der Anwendung.....	15
2.4.5 Nebenwirkungen.....	15
<b>3. Zielstellung der Promotion.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Patienten und Methoden.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Einschlusskriterien.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2 Ausschlusskriterien.....</b>	<b>17</b>
<b>4.3 Datenerhebung.....</b>	<b>18</b>
<b>4.4 Populationsbeschreibung.....</b>	<b>20</b>
<b>4.5 Statistische Auswertung.....</b>	<b>20</b>
<b>4.6 Definitionen.....</b>	<b>21</b>
4.6.1 Definition der verschiedenen Remissionszustände.....	21
4.6.2 Definition des Karnofsky-Index/Karnofsky Performance Status (KPS).....	21
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
<b>5.1 Charakterisierung der Gesamtpatientengruppe.....</b>	<b>22</b>

5.1.1	Geschlechter- und Altersverteilung.....	22
5.1.2	Diagnosenverteilung.....	23
5.1.2	a) Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen .....	23
5.1.2	b) Verteilung Altersgruppen innerhalb der Tumorgruppen .....	24
5.1.2	c) Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen .....	24
<b>5.2</b>	<b>Charakterisierung der Patientengruppe ohne Temozolomid-Therapie.....</b>	<b>25</b>
5.2.1	Geschlechter- und Altersverteilung.....	26
5.2.2	Diagnosenverteilung.....	28
5.2.2	a) Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen .....	29
5.2.2	b) Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorgruppen .....	30
5.2.2	c) Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen .....	31
<b>5.3</b>	<b>Charakterisierung der Patientengruppe mit Temozolomid-Therapie .....</b>	<b>31</b>
5.3.1	Geschlechter- und Altersverteilung.....	31
5.3.2	Diagnosenverteilung.....	32
5.3.2	a) Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen .....	32
5.3.2	b) Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorgruppen .....	32
5.3.2	c) Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen .....	33
5.3.3	Begleiterkrankungen .....	33
5.3.4	Tumorerkrankungen .....	34
5.3.5	Präoperative Symptomatik .....	35
5.3.5	a) Dauer der Tumorsymptomatik .....	35
5.3.5	b) Art der präoperativen Tumorsymptomatik .....	36
5.3.5	c) präoperativer Karnofsky-Index (KPS) .....	38
5.3.6	Präoperative Diagnostik .....	40
5.3.7	Tumorlokalisation und Art der Tumordarstellung im MRT .....	41
5.3.7	a) Lokalisation der Gliome WHO III° und IV° .....	41
5.3.7	b) Darstellung der Gliome WHO III° und IV° im MRT .....	43
5.3.7	c) Art der Kontrastmittelanreicherung .....	43
<b>5.4</b>	<b>Tumorexstirpation.....</b>	<b>44</b>
5.4.1	Tumorexstirpation der Gesamtpatientengruppe .....	44
5.4.2	Tumorexstirpation der Patienten ohne Temozolomid-Therapie .....	44
5.4.3	Tumorexstirpation der Patienten mit Temozolomid-Therapie.....	45
5.4.3	a) Tumorexstirpation innerhalb der Tumorgruppen.....	45
5.4.3	b) Zeitfenster von der Diagnose bis zur maximalen Tumorentfernung .....	46
5.4.3	c) Verlauf der Tumorexstirpation.....	46
<b>5.5</b>	<b>Postoperativer Krankheitsverlauf der Patienten mit TMZ-Therapie.....</b>	<b>47</b>
5.5.1	Postoperative Symptomatik.....	47
5.5.1	a) Art der postoperativen Symptomatik .....	47

5.5.1	b) Postoperativ neu aufgetretene Symptome.....	48
5.5.1	c) Gegenüberstellung der Karnofsky-Indizes (KPS) prä- und postoperativ .....	48
5.5.1	d) Postoperative Karnofsky-Indizes (KPS) der einzelnen Therapiegruppen .....	49
5.5.2	Postoperative Bildgebung .....	50
5.5.3	Postoperative Diagnostik.....	50
5.5.4	Postoperative Komplikationen .....	51
5.5.5	Abhängigkeit der postoperativen Therapieoptionen .....	52
5.5.5	a) vom Geschlecht .....	52
5.5.5	b) vom Alter .....	52
5.5.5	c) vom postoperativen Karnofsky-Index (KPS).....	53
5.5.5	d) vom Alter und postoperativen Karnofsky-Index (KPS) .....	53
5.5.5	e) von der Tumordiagnose.....	54
5.5.5	f) vom Tumorgrad WHO III° oder IV° .....	54
5.5.5	g) von der Art der Tumorexstirpation .....	54
5.5.5	h) vom WHO-Grad und der Art der Tumorexstirpation .....	55
<b>5.6</b>	<b>Radiatio der Patienten mit Temozolomid-Therapie.....</b>	<b>57</b>
5.6.1	Zeitfenster von der Primärtumorentfernung bis zum Beginn der Radiatio .....	57
5.6.2	Fraktionierung, Dosierung, Verlauf und Verträglichkeit der Radiatio .....	58
5.6.3	Ansprechen der Gliome WHO III° und IV° auf die Radiatio .....	59
<b>5.7</b>	<b>Temozolomid-Chemotherapie .....</b>	<b>60</b>
5.7.1	Art der Chemotherapie .....	61
5.7.2	Dosierung und Anzahl der Temozolomid-Zyklen.....	62
5.7.3	Verträglichkeit/Nebenwirkungen .....	63
5.7.4	Wirkung/Ansprechen der Temozolomid-Therapie .....	64
<b>5.8</b>	<b>primäre Progression der hochgradigen Gliome .....</b>	<b>65</b>
5.8.1	Zeitpunkt der primären Tumorprogression .....	65
5.8.2	Lokalisation der primären Tumorprogression.....	66
5.8.3	Therapie der Tumorprogression .....	67
<b>5.9</b>	<b>Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchung.....</b>	<b>69</b>
5.9.1	Charakterisierung der nachuntersuchten Patientengruppe .....	69
5.9.1	a) Geschlechter- und Altersverteilung.....	69
5.9.1	b) Diagnosenverteilung, Art der Tumorexstirpation und Radiatio.....	69
5.9.2	Anzahl der Temozolomid-Zyklen .....	70
5.9.3	Symptomatik .....	70
5.9.3	a) Neurologie.....	70
5.9.3	b) Karnofsky-Index (KPS) .....	71
5.9.4	Verträglichkeit/Nebenwirkungen der Temozolomid-Chemotherapie.....	72
5.9.5	Wirkung der Temozolomid-Chemotherapie .....	73

5.9.6	Wechsel der Therapie bei Progression .....	73
<b>5.10</b>	<b>Überlebenszeiten .....</b>	<b>74</b>
5.10.1	Progressionsfreies Überleben (PFS) der Patienten mit TMZ-Therapie .....	74
5.10.1	a) PFS der Gliom-WHO III°-Patienten mit TMZ primär/im Rezidivfall.....	75
5.10.1	b) PFS der Glioblastompatienten mit TMZ primär/im Rezidivfall.....	75
5.10.2	Gesamtüberleben/mediane Überlebenszeit (MÜZ).....	76
5.10.2	a) MÜZ der Glioblastompatienten in Abhängigkeit von der Therapie .....	76
5.10.2	b) Langzeitgabe von TMZ bei Patienten mit einem Gliom WHO III° .....	77
5.10.2	c) Langzeitgabe von TMZ bei Glioblastompatienten.....	79
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>81</b>
<b>6.1</b>	<b>Demographische Daten .....</b>	<b>81</b>
6.1.1	Diagnosen-, Alters- und Geschlechterverteilung .....	81
6.1.2	Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Behandlungsgruppen .....	82
6.1.2	a) Alter.....	82
6.1.2	b) Karnofsky-Index (KPS) .....	82
6.1.2	c) Tumordiagnose/WHO-Grad.....	83
<b>6.2</b>	<b>Präoperative Symptomatik.....</b>	<b>84</b>
6.2.1	Dauer der Tumorsymptomatik .....	84
6.2.2	Art der präoperativen Tumorsymptomatik.....	84
<b>6.3</b>	<b>Präoperative Diagnostik.....</b>	<b>86</b>
<b>6.4</b>	<b>Tumorlokalisation und Art der Tumordarstellung im MRT.....</b>	<b>86</b>
6.4.1	Tumorlokalisation der Gliome WHO III° und IV° .....	86
6.4.2	Darstellung der Gliome WHO III° und IV° im MRT .....	87
<b>6.5</b>	<b>Tumorexstirpation.....</b>	<b>88</b>
6.5.1	Tumorexstirpation der Patienten mit Temozolomid-Therapie.....	88
6.5.2	Tumorexstirpation innerhalb der Tumor- und Behandlungsgruppen.....	88
6.5.3	Verlauf der Tumorexstirpation.....	89
<b>6.6</b>	<b>Postoperativer Krankheitsverlauf.....</b>	<b>89</b>
6.6.1	Postoperative Symptomatik.....	89
6.6.1	a) Art der postoperativen Symptomatik .....	89
6.6.1	b) Vergleich der Karnofsky-Indizes (KPS) im Therapieverlauf .....	89
6.6.2	Postoperative Bildgebung .....	90
6.6.3	Postoperative Diagnostik.....	91
6.6.4	Postoperative Komplikationen .....	91
<b>6.7</b>	<b>Radiatio.....</b>	<b>93</b>
6.7.1	Zeitfenster von der Primärtumorentfernung bis zum Radiatiobeginn.....	93
6.7.2	Zielvolumendefinition .....	93
6.7.3	Fraktionierung und Dosierung der Radiotherapie .....	94

6.7.4	Ansprechen der Gliome WHO III° und IV° auf die Radiatio .....	95
<b>6.8.</b>	<b>Temozolomid-Chemotherapie .....</b>	<b>95</b>
6.8.1	Dosierung, Anzahl der Zyklen .....	96
6.8.2	Verträglichkeit/Nebenwirkungen .....	96
6.8.3	Erfolg der Temozolomid-Therapie.....	98
<b>6.9</b>	<b>primäre Progression/Rezidiv .....</b>	<b>98</b>
6.9.1	Lokalisation der primären Tumorprogression.....	98
6.9.2	Rezidiv-Therapie .....	99
6.9.2	a) Re-Tumorexstirpation .....	99
6.9.2	b) Radiatio .....	99
6.9.2	c) Chemotherapie .....	100
<b>6.10</b>	<b>Überlebenszeiten .....</b>	<b>101</b>
6.10.1	Progressionsfreies Überleben (PFS) der Patienten mit TMZ-Therapie .....	101
6.10.2	Gesamtüberleben/mediane Überlebenszeit (MÜZ).....	102
6.10.2	a) MÜZ der Patienten mit einem Gliom WHO III° .....	102
6.10.2	b) MÜZ der Glioblastompatienten .....	103
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>105</b>
<b>8.</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>106</b>
<b>Anhang:</b>	<b>.....</b>	<b>IX</b>
<b>Standardisierter Erhebungsbogen.....</b>	<b>.....</b>	<b>IX</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>.....</b>	<b>XIII</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>.....</b>	<b>XIV</b>
<b>Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>.....</b>	<b>XV</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

°	Grad
%	Prozent
®	amtlich registrierte Marke
+	und
AA	anaplastisches Astrozytom WHO III°
Abb.	Abbildung
ACNU	Nimustin (Nitrosoharnstoffderivat)
allg.	allgemein
Angio	Angiographie
AO	anaplastisches Oligodendrogliom WHO III°
AOA	anaplastisches Oligoastrozytom WHO III°
Aufl.	Auflage
Auspräg.	Ausprägung
BCNU	Carmustin (Nitrosoharnstoffderivat)
BMI	Body Mass Index
CCNU	Lomustin (Nitrosoharnstoffderivat)
Chemo	Chemotherapie
cm	Zentimeter
CR	Complete response
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
d	dies (lat.: Tag)
DNA	Desoxyribonucleic acid
Dr.	Doctor
EEG	Elektroencephalogramm
EGFR	Epidermal-growth-factor-Rezeptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
epilept.	epileptisch
et al.	et alra (lat.: und andere)
FDG	Fluorodeoxyglucose
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GBM	Glioblastoma multiforme WHO IV°



Gesamtgr.	Gesamtgruppe
Gy	Gray (Maßeinheit der Energiedosis)
HP	Hemiparese
Hrsg.	herausgegeben
2-JÜR	2-Jahres-Überlebensrate
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status/Karnofsky-Index
l	Liter
lat.	lateinisch
LJ	Lebensjahr
log	Logarithmus
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
med.	medicinae (lat.: der Medizin)
MER	Muskeleigenreflex
mg	Milligramm
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
min	Minute
MPNST	maligne periphere Nervenscheidentumoren
MR-Angio	Magnetresonanzangiographie
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MRT	Magnetresonanztomographie
MTIC	Methyl-triazenyl-imidazol-carboxamid
MÜZ	Median survival time (mediane Überlebenszeit)
n	numerus (lat.: Zahl, Anzahl)
neurolog.	neurologisch
neuropsycholog.	neuropsychologisch
NOA	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft
o.	oder
OP	Operation
p	mathematische Wahrscheinlichkeitsangabe
PBZ	Pyramidenbahnzeichen
PCR	Polymerasekettenreaktion

PCV	Procarbazin, CCNU, Vincristin
PD	Progressive disease
PDGF	Platelet-derived-growth-factor
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progression free survival (progressionsfreie Überlebenszeit)
PFS6	Progressionsfreie Überlebenszeit von 6 Monaten
pH	pondus/potentia Hydrogenii (lat.: Gewicht/Kraft des Wasserstoffs)
pos.	positiv
PR	Partial response
Prof.	Professor
SD	Stable disease
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPSS	Statistikprogramm/modular aufgebautes Analysesystem für Windows
stereotakt.	stereotaktisch
Subtotalex.	Subtotalexstirpation
TGF-β2	Transforming Growth Factor beta 2
TMZ	Temozolomid (lipophiles Alkylanz)
TNM Klassifikation	International anerkanntes und verwendetes System zur Bestimmung der klinischen und histopathologisch-anatomischen Ausbreitung einer Tumorerkrankung. Die Einteilung erfolgt nach bestimmten Normen, für die hauptsächlich drei Gesichtspunkte maßgebend sind: (T) die Tiefeninfiltration des Tumors (N) die Beteiligung der Lymphknoten (M) das Vorhandensein von Metastasen. Die Ziffern hinter den Buchstaben geben genauere Hinweise auf die Ausdehnung des Tumors (T1-4), die Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten (N0-2) und das Vorhandensein oder Fehlen von entfernten Metastasen (M0 und M1).
Totalex.	Totalexstirpation
US	United States
VM26	Teniposid (Topoisomerase-II-Hemmer)
VP16	Etoposid (Topoisomerase-II-Hemmer)
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

## 1. Zusammenfassung

Gliome stellen mit zirka 60% die häufigsten primären Hirntumoren dar. Ihre Inzidenz liegt bei 6/100 000 Einwohner pro Jahr. Im US-amerikanischen Sprachgebrauch werden die Gliome WHO III° und IV° als „high-grade glioma“ oder maligne Gliome bezeichnet. Im deutschen Sprachgebrauch werden sie hochgradige Gliome genannt. Zu diesen gehören das anaplastische Astrozytom WHO III°, das anaplastische Oligoastrozytom WHO III°, das anaplastische Oligodendrogliom WHO III° und das Glioblastoma multiforme WHO IV°. Zur Standardtherapie der hochgradigen Gliome zählen die maximal mögliche Tumorresektion, die adjuvante postoperative Bestrahlung der erweiterten Tumorregion und die Chemotherapie mit Temozolomid (TMZ). Trotz aller Behandlungsmaßnahmen lag die mediane Überlebenszeit für Gliome WHO III° bisher bei 2,5 Jahren und für Glioblastome bei 15 Monaten. Die kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ und anschließender TMZ-Monotherapie konnte jedoch bei Glioblastompatienten 2-Jahres-Überlebensraten von 26,5% erzielen. Da es keine kurative Therapie gibt, liegt das Ziel der Behandlung in der maximalen Verzögerung des Rezidivwachstums und in der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität.

Ziel dieser Arbeit war die Deskription der Patientengruppe, die zwischen 1995 und 2005 erstmals an einem hochgradigen Gliom in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert wurde und im anschließenden Therapieverlauf eine Chemotherapie mit TMZ erhielt. Weiterhin sollten die Wirksamkeit sowie die Nebenwirkungen der Therapie ermittelt werden. Die Patienten wurden bis zum 31.10.2006 oder bis zu ihrem Tode vor dem 31.10.2006 nachbeobachtet. Der Median der Nachbeobachtungszeit der 88 Patienten mit TMZ-Therapie betrug  $14,0 \pm 0,8$  Monate. Die Berechnung der medianen progressionsfreien Überlebenszeiten sowie der medianen Überlebenszeiten erfolgte nach Kaplan-Meier, der Vergleich der Überlebensraten mit dem Log Rank Mantel-Cox Test.

Im besagten Zeitraum wurden insgesamt 188 Patienten erstmalig an einem Gliom WHO III° oder IV° in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert, von denen 88 (47%) eine Chemotherapie mit TMZ erhielten. Das Verhältnis von Männern zu Frauen unter den 88 Patienten betrug 3:2. Das Durchschnittsalter lag bei  $54,2 \pm 1,4$  Jahren, wobei der Jüngste 16 und der Älteste 79 Jahre alt war. 17% der Patienten besaßen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des hochgradigen Glioms einen Zweittumor. Dabei handelte es sich bei allen Zweitumoren um benigne Geschwülste. In 65 (74%) der 88 Fälle war die Anamnesedauer nicht länger als vier Wochen. Hirndrucksymptome zeigten sich bei 60% der Patienten und 39% fielen durch neu aufgetretene epileptische Anfälle auf. Bei 90% waren neurologische Defizite nachweisbar, wobei das Auftreten fokaler neurologischer Defizite mit 74% im Vordergrund

stand. Weiterhin fanden sich in 71% der Fälle psychische und in 42% neuropsychologische Defizite. Im Rahmen der radiologischen Diagnostik wurde bei allen Patienten ein MRT mit Kontrastmittel durchgeführt. Vom Befall der hochgradigen Gliome am häufigsten betroffen waren der Temporallappen mit 50% sowie der Parietallappen mit 48%.

Bei allen Patienten wurde die maximal mögliche Entfernung des Tumors angestrebt, wobei 60% der Gliome makroskopisch subtotal und 30% makroskopisch total exstirpiert wurden.

In 10% der Fälle wurde eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die Histologie zeigte in 74% der Fälle ein Glioblastom WHO IV°, bei 14% ein Astrozytom WHO III°, bei 8% ein Oligoastrozytom WHO III° und bei 4% ein Oligodendrogliom WHO III°.

Die Anwendung der postoperativen Therapieoptionen in der Gesamtpatientengruppe zeigte statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von den Prognosefaktoren: Alter ( $p=0,007$ ), Karnofsky-Index ( $p<0,001$ ), Tumordiagnose ( $p=0,002$ ), WHO-Grad ( $p<0,001$ ) und vom Ausmaß der neurochirurgischen Tumorreduktion ( $p=0,015$ ). Von den insgesamt 188 Patienten erhielten 20 lediglich eine Tumorentfernung und 66 wurden postoperativ bestrahlt. In 14 Fällen wurde zusätzlich zur Operation und Radiatio ein anderes Zytostatikum als TMZ verabreicht und 88 Patienten erhielten eine TMZ-Chemotherapie.

Postoperativ wurde die erweiterte Tumorregion aller 88 Patienten, die im weiteren Verlauf mit TMZ therapiert wurden, bestrahlt. Im Universitätsklinikum der FSU Jena wurde TMZ erstmals 1998 zur Behandlung eines progredienten Glioblastoms WHO IV° eingesetzt. Nur 18% erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ, die 2003 das erste Mal zum Einsatz kam. Bei den 23 Patienten mit Gliomen WHO III° konnten durch die TMZ-Therapie mediane progressionsfreie Intervalle von 14 Monaten und mediane Überlebenszeiten (MÜZ) von 2,7 Jahren erreicht werden. Bei den 65 Glioblastompatienten mit TMZ-Therapie zeigten sich mediane progressionsfreie Zeiten von 6 Monaten und eine MÜZ von 13 Monaten. Obwohl die Gabe von sechs Zyklen TMZ als Standard gilt, ist es möglich die Behandlung darüber hinaus fortzusetzen. In der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena wurde die TMZ-Chemotherapie bis zum Nachweis einer Tumorprogression oder bis zum Auftreten schwerer Unverträglichkeiten fortgesetzt. Dabei zeigten sich signifikante Verlängerungen der MÜZ durch die TMZ-Langzeitgabe. Die MÜZ der Gliom-WHO III°-Patienten mit mehr als sechs Zyklen TMZ betrug 83 Monate, die der Glioblastompatienten 35 Monate. Insgesamt wurde TMZ gut vertragen. Bei nur 7% kam es zu schweren hämatologischen Nebenwirkungen. Es traten keine therapieassoziierten Todesfälle und keine nicht beherrschbaren Infektionen auf.

Die Ergebnisse der Arbeit bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Temozolomid in der Behandlung hochgradiger Gliome. Obwohl keine Randomisierung der Patienten vorlag, kann die Langzeitgabe von TMZ bei Gliomen WHO III° und IV° empfohlen werden.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Aufbau und Funktion des gesunden Gehirns**

Das Nervensystem hat sowohl die Aufgabe, die Funktion der Organe zu steuern, Bewegungen auszulösen und zu kontrollieren, als auch Reize über die Sinnesorgane wahrzunehmen, weiterzuleiten und zu verarbeiten. Funktionell unterscheidet man das somatische vom vegetativen Nervensystem. Anatomisch wird es in das zentrale Nervensystem (ZNS), welches aus dem Gehirn und dem Rückenmark besteht, und in das periphere Nervensystem unterteilt. Gehirn und Rückenmark stehen durch das Foramen magnum miteinander in Verbindung. Beide werden innerhalb des Schädels beziehungsweise des Wirbelkanals von den Meningen umgeben, die ein mit Liquor cerebrospinalis gefülltes Hohlsystem umschließen. Das Gehirn gliedert sich in das Telencephalon, das Diencephalon, das Mesencephalon, das Cerebellum, die Pons und die Medulla oblongata (Trepel 2004).

Im Gehirn befinden sich sowohl die graue als auch die weiße Substanz. Die graue Substanz enthält die Zellkörper der Neurone, die weiße nur deren Fortsätze. Das Neuron stellt die funktionelle Grundeinheit des ZNS dar. Weiterhin enthält das Gehirn die Gliazellen. Diese werden nach anatomischen Kriterien in Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia und Ependymzellen eingeteilt. Vom Volumen her machen sie fast die Hälfte des gesamten ZNS aus und stellen etwa 90% seiner Zellen (Kandel et al. 2000). Sie dienen unter anderem als Stützzellen für die Neurone. Das hat ihnen den Namen Glia (griechisch glia = Kitt, Leim) eingebracht (Virchow 1846). Heute weiß man, dass sie weit vielfältigere Aufgaben erfüllen und dass das ZNS ohne sie nicht in der Lage wäre, seine Funktion ordnungsgemäß auszuüben (Trepel 2004). Die Astrozyten zählen zu den wichtigsten Vertretern der Gliazellen und stellen mit bis zu 80% der Gesamtzellzahl im menschlichen ZNS den häufigsten Zelltyp dar (Kettenmann und Ransom 2005). Sie bilden Verbindungen zwischen Blutkapillaren und Neuronen und vermitteln den Stofftransport (Hülsmann et al. 2000). Weiterhin sind die Astrozyten am Aufbau der Blut-Hirn-Schranke beteiligt und dienen der Erhaltung des extrazellulären Milieus (Trepel 2004). Sie regulieren sowohl den interstitiellen pH-Wert als auch die Kalium-Konzentration im Extrazellulärraum und stabilisieren somit das Ruhemembranpotential der Neurone (Kofuji und Newman 2004). Ferner modulieren sie die neuronale Aktivität. Dieses erfolgt durch die Abschirmung synaptischer Regionen mit Hilfe der Astrozytenfortsätze (Bushong et al. 2002). Zusätzlich sind Astrozyten in der Lage, Transmittermoleküle aufzunehmen, Vorstufen zur Transmittersynthese bereitzustellen und Einfluss auf den Kalzium-Haushalt der Neurone zu nehmen (Kettenmann und Ransom 2005).

Die Oligodendrozyten haben die Aufgabe, die Markscheiden um die Nervenzellfortsätze im ZNS zu bilden, um somit die Erregungsleitung zu verbessern (Trepel 2004). Im Gegensatz zu den Schwann-Zellen, die an den peripheren Nerven die Myelinbildung übernehmen, ist ein Oligodendrozyt in der Lage, mehrere Axone gleichzeitig zu umhüllen (Trepel 2004).

Weiterhin gibt es die Mikrogliazellen, bei denen es sich um in das ZNS eingewanderte Makrophagen handelt (Zipp 2006). Sie dienen der immunologischen Abwehr des ZNS und helfen bei der Geweberegeneration (Zipp 2006). Die Ependymzellen kleiden die inneren Liquorräume aus und bilden den Zentralkanal des Rückenmarks (Trepel 2004).

## **2.2 Tumoren des Gehirns**

### **2.2.1 Epidemiologie**

Im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen sind primäre Hirntumoren selten. Insgesamt machen sie etwa 2% aller Krebserkrankungen des Menschen aus (Surawicz et al. 1999). In Deutschland erkranken jährlich zirka 8000 Menschen an einem Hirntumor (Weller 2004). Betroffen sind hiervon vor allem Kinder bis zum zehnten und Erwachsene vom 40. bis 70. Lebensjahr (Weller und Wick 2003). Beim Erwachsenen umfassen sie 1% der Tumore (Weller und Wick 2003). Im Kindesalter stellen sie die häufigsten soliden Tumoren dar und stehen nach den Leukämien an zweiter Stelle der Häufigkeitsstatistik (Goetz et al. 2004).

### **2.2.2 Entstehung**

Die Ursachen für die Entstehung von Hirntumoren sind trotz intensiver Forschungsarbeiten nach wie vor weitgehend unbekannt (Schabet und Weinauer 2003). Verantwortlich für ihre Bildung ist ein abnormes, nicht kontrollierbares Wachstum der Zellen. Normalerweise hat die Mehrheit der Hirnzellen nach dem Erreichen eines bestimmten Alters ihre Teilungsfähigkeit weitgehend verloren und existiert in einem Ruhezustand. Hirntumorzellen hingegen stellen eine Ausnahme dar, denn sie durchlaufen erneut den Zellteilungszyklus, in dem die normalen regulatorischen Mechanismen zur Begrenzung des Wachstums gestört sind. Ursache dafür können vererbte oder erworbene Veränderungen der Kontrollgene des Zellzyklus sein. Zu diesen zählt zum Beispiel die Mutation und die damit verbundene Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens (Henn und Urbschat 1998). Zusätzlich kann es über die Aktivierung von Onkogenen zu einer verstärkten Zellproliferation kommen (Pinsker et al. 2004).

Meist treten Hirntumoren sporadisch auf. Nur bei einem geringen Prozentsatz bestehen prädisponierende erbliche Erkrankungen, wie eine Neurofibromatose, eine Tuberöse Sklerose oder ein Morbus von Hippel-Lindau, welche die Entstehung von Hirntumoren fördern können (Schabet und Weinauer 2003). Weiterhin tragen chemische, physikalische oder biologische

Agenzien, die die DNA schädigen, zur Tumorentstehung bei (Wrensch et al. 2002). Keine Beweise gibt es hingegen für einen Zusammenhang zwischen Hirntumoren und Schädel-Hirn-Traumen, Elektrosmog, Infektionen oder Impfungen (Schlegel et al. 2003). Experimentelle und klinische Hinweise sprechen für ein erhöhtes Risiko nach ionisierender Strahlung, wie sie beispielsweise in der Leukämiebehandlung zum Einsatz kommt (Wrensch et al. 2002).

### **2.2.3 Einteilung der Hirntumoren**

#### **2.2.3 a) Primäre und sekundäre intrakranielle Tumoren**

Unter primären intrakraniellen Tumoren versteht man alle Geschwülste, die direkt aus entarteten Zellen des Hirngewebes oder der Meningen entstehen (Steinke 2005). Als sekundäre intrakranielle Tumoren hingegen werden Metastasen maligner extrakranieller Geschwülste bezeichnet (Schlegel et al. 2003). Sie stellen die häufigsten intrakraniellen Tumoren dar und sind meist im Großhirn, seltener im Hirnstamm oder Kleinhirn lokalisiert (Weller und Wick 2003). Zu den am häufigsten in das Gehirn metastasierenden Tumoren zählen das Bronchial-, das Mamma- und das Nierenzellkarzinom (Weller et al. 2000).

#### **2.2.3 b) Supratentorielle und infratentorielle intrakranielle Tumoren**

Bezüglich ihrer anatomischen Lage oberhalb oder unterhalb des Tentorium cerebelli können die intrakraniellen Geschwülste in supra- oder infratentorielle Tumoren eingeteilt werden. Supratentorielle Tumoren treten vor allem bei Erwachsenen, infratentorielle Hirntumoren hingegen gehäuft bei Kindern auf (Delank und Gehlen 2004). Von den infratentoriellen Tumoren geht die Gefahr der Verdrängung oder Infiltration lebenswichtiger Strukturen, wie beispielsweise des Atemzentrums und des Kreislaufzentrums im Hirnstamm aus.

#### **2.2.3 c) WHO-Klassifikation von Hirntumoren**

Hirntumoren werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unter Berücksichtigung ihrer vermeintlichen Ursprungszelltypen und ihres Phänotyps in verschiedene Gruppen eingeteilt (Kleihues und Cavenee 2000). Aufgrund neuer Erkenntnisse auf dem Gebiet der Neuroonkologie, hat die WHO im Jahr 2000 eine überarbeitete Klassifikation der Tumoren des Nervensystems herausgegeben. In diesem Klassifikationsband wurden erstmals die wichtigsten molekularpathologischen Befunde aufgenommen (Kleihues und Cavenee 2000). Die wenigsten Hirntumoren gehen von den Neuronen selbst aus. Die Seltenheit neuronaler Tumoren liegt darin begründet, dass die meisten Nervenzellen im ausgereiften Hirngewebe nicht mehr teilungsfähig sind (Schlegel et al. 2003) und dass das Verhältnis von Nervenzellen zu Gliazellen zirka 1:10 entspricht (Kandel et al. 2000). Von den peripheren Nerven ausgehende Tumoren werden als Neurinome, Neurofibrome, Perineurinome oder maligne

periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) bezeichnet (Radner et al. 2002). Insgesamt am häufigsten unter den primären Hirntumoren findet man die neuroepithelialen Tumoren (Radner et al. 2002). Zu diesen zählen die astrozytären Tumoren, die oligodendroglialen Tumoren, die Mischgliome, die ependymalen Tumoren, die Tumoren des Plexus chorioideus, die Pinealistumoren und die embryonalen Tumoren, wie das Medulloblastom (Kleihues und Cavenee 2000). Weiterhin werden die Gliome unsicheren Ursprungs, die neuronalen, die gemischt glioneuronalen sowie die neuroblastären Tumoren zu den neuroepithelialen Tumoren gezählt (Kleihues und Cavenee 2000). Die von den Hirnhäuten ausgehenden Meningeome stellen die häufigsten mesodermalen intrakraniellen Tumoren dar. Ebenfalls von den Meningen ausgehende Tumoren sind die Meningealsarkome oder das Melanozytom (Radner et al. 2002). Ferner werden Hirntumoren von der WHO entsprechend ihrer Dignität in unterschiedliche Grade eingestuft. Die WHO-Gradierung, welche im folgenden Abschnitt anhand der humanen Gliome dargestellt wird, richtet sich nach dem Wachstumsverhalten der Tumorzellen (Kleihues und Cavenee 2000). Ein prognoserelevantes Staging nach den TNM-Richtlinien wird für die primären Hirntumoren nicht praktiziert, da Metastasen außerhalb des ZNS äußerst selten auftreten (Lahrman et al. 2001, Tolnay 2002).

## **2.3 Gliome**

### **2.3.1 Epidemiologie**

Gliome stellen mit etwa 60% die häufigsten primären Hirntumoren dar (Hofer 2002). Ihre Inzidenz beträgt 5-6/100 000 pro Jahr für Männer und 3-4/100 000 pro Jahr für Frauen (Hofer et al. 1999). Somit ist in Deutschland jährlich mit etwa 3000 bis 4000 Neuerkrankungen zu rechnen (Jürgens et al. 2006). Im mittleren Erwachsenenalter machen die Gliome bereits 50%, im höheren Alter sogar bis zu 90% der primären Hirntumoren aus (Steinke 2005).

### **2.3.2 WHO-Klassifikation und WHO-Gradierung**

Entsprechend der verschiedenen glialen Zelltypen kann die Unterscheidung der Gliome in mehrere Untergruppen erfolgen. Die histologische WHO-Klassifikation sowie die WHO-Gradeinteilung der Gliome stellen die wesentlichen Grundlagen für die Behandlung dar (Steinke 2005). Nach der WHO-Klassifikation werden die Gliatumoren in astrozytäre Tumoren, oligodendrogliale Tumoren, Mischgliome, ependymale Tumoren und die Plexus-Chorioideus-Tumoren unterteilt (Kleihues und Cavenee 2000). Unter diesen machen die astrozytären Tumoren mit etwa 75% den größten Anteil aus (Steinke 2005). Darüber hinaus wird der histologische Malignitätsgrad berücksichtigt (Tolnay 2002). Tabelle 1 zeigt die Einstufung der Gliome in die vier Malignitätsgrade entsprechend der WHO-Gradierung.



Tabelle 1. Histologische WHO-Gradierung von Hirngliomen

WHO-Grad	Eigenschaften des Tumors
<b>WHO-Grad I</b>	langsames Tumorwachstum scharf begrenzt gute Prognose; durch Resektion in > 90% der Fälle heilbar
<b>WHO-Grad II</b>	langsames Tumorwachstum diffus infiltrierend Tendenz zur malignen Progression Überlebenszeit-Durchschnitt 7-10 Jahre
<b>WHO-Grad III</b>	schnelles Tumorwachstum diffus infiltrierend postoperativ sind Radiotherapie und/oder Chemotherapie notwendig Überlebenszeit-Durchschnitt 2-3 Jahre
<b>WHO-Grad IV</b>	sehr rasches Tumorwachstum; aggressivstes Gliom diffus infiltrierend, Tumorgewebsnekrosen postoperativ sind Radiotherapie und/oder Chemotherapie notwendig schlechte Prognose; Überlebenszeit-Durchschnitt 1 Jahr

(modifiziert nach Kostron und Rössler 2006, Kleihues 2007)

Die Gliome WHO I° und II° weisen ein langsames Wachstum auf und gehören in die Gruppe der niedriggradigen Gliome. Die schnell wachsenden Gliome WHO III° und IV° hingegen werden zu den hochgradigen Gliomen gezählt (Weller 2004). Im US-amerikanischen Sprachgebrauch werden die Gliome WHO I° und II° als „low-grade glioma“ und die Gliome WHO III° und IV° als maligne Gliome oder „high-grade glioma“ bezeichnet (Barnett 2006). In Deutschland unterscheidet man dagegen eindeutig nach dem WHO-Grad.

Zur Bestimmung der Art und des Malignitätsgrades des Tumors muss eine Gewebeprobe entnommen und vom Neuropathologen untersucht werden. Je mehr Zeichen der Anaplasie vorhanden sind, desto höher ist der WHO-Grad (Tolnay 2002). Zu diesen zählen eine erhöhte Mitoserate und Zelldichte, Zell- und Kernpolymorphien, neu gebildete Tumorgefäße sowie die Anwesenheit von Tumornekrosen (Tolnay 2002, Weller 2004, Kleihues 2007).

Zu den astrozytären Tumoren gehören das pilozytische Astrozytom WHO I°, das diffuse Astrozytom WHO II°, das anaplastische Astrozytom WHO III° und das Glioblastoma multiforme WHO IV°. Das pilozytische Astrozytom WHO I° kommt überwiegend bei Kindern vor und liegt meist infratentoriell oder mittelliniennah (Weller 2004). Es wächst langsam, gut abgrenzbar und vorwiegend verdrängend und ist daher häufig operabel. Die Resektion führt in mehr als 90% der Fälle zur definitiven Heilung (Weller und Wick 2003).

Das diffuse Astrozytom WHO II° kann in den drei Varianten „fibrillär“, „protoplasmatisch“ und „gemistozytisch“ vorkommen. Es wächst, wie das Astrozytom WHO III° und das Glioblastom WHO IV°, meist supratentoriell und im Erwachsenenalter (Kleihues 2007). Gliome WHO II° können ihren Malignitätsgrad für eine Zeit lang beibehalten. Früher oder später entdifferenziert über die Hälfte von ihnen zu einem höheren Anaplasiegrad und verhält

sich dann klinisch wie ein primär hochgradiges Gliom (Tolnay 2002). Dieser Prozess wird als sekundäre Malignisierung oder maligne Progression bezeichnet (Kleihues 2007, Romeike 2007). Beim anaplastischen Astrozytom WHO III° ist ein Großteil der Anaplasiekriterien erfüllt. Nur Tumornekrosen treten nicht auf (Tolnay 2002).

Ein Glioblastom ist ein Tumor vom WHO-Grad IV. Es stellt den bösartigsten und häufigsten primären Hirntumor im Erwachsenenalter dar (Brandes et al. 2008). Als wesentliches histologisches Merkmal liegt die Nekrose vor (Tolnay 2002). Weiterhin findet sich eine nahezu vollständige morphologische Entdifferenzierung der Ausgangszellen. Die Zellteilung und -vermehrung erfolgt auf eine unkontrollierte und destruktive Art und Weise. Die Zellen sind stark migratorisch aktiv und infiltrieren früh in das benachbarte gesunde Hirngewebe. Sie produzieren zusätzlich eine Vielzahl von Zytokinen und angiogenetischen Faktoren. Diese sind für die Bildung des perifokalen Ödems, die Anergie zytotoxischer Lymphozyten und die starke Gefäßneubildung verantwortlich (Simmet et al. 1990). Als bevorzugte Lokalisation des Glioblastoms gelten die Großhirnhemisphären und der Balken (Brandes et al. 2008).

Auch die Oligodendrogliome und Mischgliome kommen meist supratentoriell vor. Sie sind seltener als astrozytäre Tumoren und haben eine bessere Prognose (Steinke 2005). Als Ursache dafür gelten Veränderungen auf den Chromosomenabschnitten 1p und 19q, die mit einer guten Radio- und Chemosensitivität der Tumoren einhergehen (Cairncross et al. 1998).

Zu ihnen gehören das Oligodendrogliom WHO II° und das anaplastische Oligodendrogliom WHO III°. Bei den Mischgliomen unterscheidet man unter anderem das Oligoastrozytom WHO II° und das anaplastische Oligoastrozytom WHO III° (Radner et al. 2002). Ependymale Tumoren und Plexus-Choroideus-Tumoren findet man verhältnismäßig selten (Steinke 2005).

### **2.3.3 Symptomatik**

Bei Gliompatienten können sehr vielgestaltige Symptome vorliegen. Durch den Tumor steigt der Hirndruck, da das durchblutete Gewebe um den Hirntumor anschwillt, die Tumormasse selbst auf das umliegende Gewebe drückt oder die Liquorzirkulation behindert. Dieses kann zu Hirndrucksymptomen mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen führen (Weller 2004). Typischerweise treten Tumorkopfschmerzen nachts oder in den frühen Morgenstunden auf und bessern sich tagsüber. Der Grund hierfür ist, dass sich in der Nacht durch die liegende Position ein höheres Blutvolumen im Kopf sammelt als am Tag (Schlegel et al. 2003). Je nach Lokalisation des Tumors zerstört oder verdrängt er bestimmte Hirnstrukturen. Somit finden sich häufig weitere klinische Verdachtssymptome, wie neu aufgetretene epileptische Anfälle oder neurologische Defizite. Zu diesen gehören sowohl die fokalen neurologischen Defizite als auch psychische und neuropsychologische Störungen (Brandes et al. 2008).

### **2.3.4 Diagnostik**

Unverzichtbar ist zunächst die Anamneseerhebung. Beim Vorliegen psychischer Störungen gewinnt die Fremdanamnese an Bedeutung. Im Anschluss folgt eine sorgfältige neurologische Untersuchung, die der Dokumentation der bereits bei Diagnosestellung vorliegenden Defizite dient. Sie ist weiterhin wichtig für die Verlaufsbeobachtung, da somit spätere Folgen einer eventuellen Tumorprogression und der Therapie beurteilt werden können (Weller 2004). Auch der Karnofsky-Index, der den Allgemeinzustand der Patienten unter Berücksichtigung körperlicher und sozialer Faktoren beurteilt, sollte festgelegt werden (Weller 2004). Eine internistische Untersuchung ist zum Ausschluss eines metastasierenden extrazerebralen Tumorleidens durchzuführen. Bei Verdacht auf einen Hirntumor wird eine neuroradiologische Bildgebung veranlasst. Hierbei stehen das CT und das MRT ohne und mit Kontrastmittel im Vordergrund (Weller 2004). Dabei gilt das MRT als Methode der Wahl, da es eine ausreichende multiplanare Beurteilung der Tumorausdehnung erlaubt. Es stellt somit die notwendige Basis für die optimale Behandlungsplanung dar (Brandes et al. 2008). Die genannten Verfahren können durch weitere bildgebende Methoden, wie das PET, das SPECT, die Subtraktionsangiographie oder das funktionelle MRT, ergänzt werden.

Die Lumbalpunktion kann differentialdiagnostisch zur Abgrenzung einer Infektion oder eines primären cerebralen Lymphoms dienen (Steinke 2005). Da bei Hirntumorkranken die Krampfbereitschaft erhöht sein kann, ist es weiterhin sinnvoll, eine EEG-Diagnostik zu veranlassen. Zusätzlich ist eine invasive Diagnostik indiziert, weil die Erstellung eines spezifischen neuroonkologischen Therapiekonzeptes die histologische Diagnostik mit WHO-Klassifikation und –Gradeinteilung voraussetzt. Dabei steht die stereotaktische Serienbiopsie sowie die offene, möglichst totale Tumorexstirpation zur Verfügung (Weller 2004). Auf ein weiteres Staging kann verzichtet werden, da das Vorkommen von Metastasen außerhalb des ZNS sehr selten ist (Lahrman et al. 2001). Weiterhin besitzt die Früherkennung, aufgrund des raschen Wachstums hochgradiger Gliome, keinen relevanten Stellenwert (Weller 2004).

### **2.3.5 Therapie**

#### **2.3.5 a) Präoperative Therapie**

Präoperativ wird zur Behandlung des perifokalen Hirnödems und zur Prophylaxe des postoperativen Hirnödems, welches durch die operative Manipulation hervorgerufen werden kann, nahezu immer eine Dexamethason- und Mannitoltherapie eingeleitet (Weller 2004). Diese kann im weiteren Therapieverlauf in Abhängigkeit von den Ergebnissen reduziert werden (Steinke 2005). Eine antikonvulsive Therapie sollte in jedem Fall erfolgen, wenn die Patienten durch neu aufgetretene epileptische Anfälle symptomatisch wurden (Weller 2004).

### **2.3.5 b) Operative Therapie**

Der neurochirurgische Eingriff bei Gliomen stellt sowohl eine diagnostische als auch therapeutische Maßnahme dar. Dieser erfolgt unter mikrochirurgischen Bedingungen und meist mit Hilfe der intraoperativen Neuronavigation und des Neuromonitorings (Kostron und Rössler 2006). Als operative Verfahren stehen je nach Lokalisation des Tumors die stereotaktische Biopsie, die subtotale und die makroskopisch totale Tumorexstirpation zur Verfügung (Mehdorn und Stark 2004). Da in vielen Studien eine Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens vom Ausmaß der Tumorreduktion festgestellt wurde, gilt die maximal mögliche Reduktion des Glioms als Standard (Devaux et al. 1993, Simpson et al. 1993, Hess 1999). Eine Tumorexstirpation im Gesunden ist aufgrund des infiltrativen Wachstums nie möglich (Brandes et al. 2008). Es müssen stets die Gefahr neu auftretender Funktionsdefizite gegen die Möglichkeit einer symptomatischen Besserung und einer Verlängerung der Überlebenszeit abgewogen werden, wobei die Prävention neuer neurologischer Defizite höchste Priorität hat (Hess et al. 1999).

### **2.3.5 c) Postoperative Radiatio**

Die adjuvante postoperative Strahlenbehandlung in Kombination mit der Chemotherapie gilt in der Therapie hochgradiger Gliome nach der maximalen chirurgischen Resektion als Standard (Kortmann et al. 2003). Dabei wird die erweiterte Tumorregion mit Strahlendosen von 54 bis 60 Gy, fraktioniert in 30 Sitzungen mit Einzeldosen zwischen 1,8 und 2 Gy bestrahlt (Walker et al. 1980). Darunter versteht man die Bestrahlung des Tumorbetts mit einem Sicherheitsabstand von zwei Zentimetern (Jansen et al. 2000, Brandes et al. 2008). Obwohl Gliome nur mäßig strahlenempfindlich sind, verlängert die Radiatio das Überleben bei guter Lebensqualität um sechs Monate (Walker et al. 1979).

### **2.3.5 d) Chemotherapie**

In der Therapie hochgradiger Gliome ist die Chemotherapie zur Rezidivbehandlung nach der Tumorexstirpation und Radiatio allgemein akzeptiert (Brandes 2003). Voraussetzungen sind ein normales Blutbild sowie das Fehlen von Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Liegen Störungen dieser Art vor, kann die Therapie mit entsprechender Dosisanpassung erfolgen (Hau und Bogdahn 2004). Vor allem jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand sollte eine Chemotherapie angeboten werden (DeAngelis et al. 1998). Ihr Ergebnis wird im Wesentlichen durch die histologische Zuordnung bestimmt (Steinke 2005).

Als Standard in der Primärtherapie anaplastischer Astrozytome gelten die Operation und Bestrahlung (Walker et al. 1980, Weller 2008). Der Stellenwert der Zytostatika in der

Primärtherapie ist fraglich (Stupp et al. 2007), obwohl das mediane Überleben von fast fünf Jahren in der NOA-01-Studie für die Wirksamkeit von ACNU-basierten Kombinationen spricht (NOA 2003). Das PCV-Schema ist nicht etabliert, da bisherige Studienergebnisse keine relevante Wirksamkeit zeigten (Medical Research Council Brain Tumor Working Party 2001). Wird eine kombinierte Therapie durchgeführt, erscheint es ratsam, sich an der Behandlung der Glioblastome mit Temozolomid zu orientieren (Herrlinger 2007).

Auch bei den anaplastischen Oligodendrogliomen und Mischgliomen besteht die Standardtherapie aus einer Tumoroperation, gefolgt von der Radiatio. Tumore mit oligodendroglialer Komponente sind in der Regel radio- und chemosensitiv und sprechen besser auf Zytostatika an als rein astrozytäre Gliome (Cairncross et al. 1998). Bei ihnen können durch eine adjuvante Chemotherapie nach der Tumorentfernung und Bestrahlung Ergebnisse mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 50% (Weller et al. 2003) und einem medianen progressionsfreien Überleben von bis zu 78 Monaten erzielt werden (Jeremic et al. 2004). Hierbei kommen das PCV-Schema (Cairncross et al. 1994) oder eine Therapie mit TMZ zum Einsatz (van den Bent 2001). Das PCV-Schema setzt sich aus CCNU 110 mg/m<sup>2</sup> per os am Tag 1, Procarbazin 60 mg/m<sup>2</sup> per os an den Tagen 8 bis 21 und Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> intravenös an den Tagen 8 und 29 zusammen (Buckner 2004). Dadurch kann eine Verlängerung des medianen Überlebens von sechs bis 18 Monaten erreicht werden (Steinke 2005).

Als heutiger Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms gilt nach der chirurgischen Resektion die simultane Radiochemotherapie mit TMZ, nach welcher eine adjuvante Monotherapie-Phase mit sechs Zyklen TMZ folgt (Stupp et al. 2005). Dieses Therapieregime kann eine signifikante Steigerung der medianen progressionsfreien Zeit von 5,0 auf 6,9 Monate, der medianen Überlebenszeit von 12,1 auf 14,6 Monate und der 2-Jahres-Überlebensrate von 10,4% auf 26,5% erzielen (Stupp et al. 2005).

Weiterhin ist TMZ als Monosubstanz in der Rezidivbehandlung aller histologischer Subgruppen der Gliome wirksam (Yung et al. 1999, Brada et al. 2001) und stellt somit einen Standard für die Chemotherapie rezidivierender oder progredienter Gliome dar (Yung et al. 2000, van den Bent et al. 2001), soweit es nicht bereits in der Primärtherapie eingesetzt wurde (Weller 2008). Weitere Zytostatika, die in der Behandlung hochgradiger Gliome zum Einsatz kommen, sind die Nitrosoharnstoffderivate (ACNU, BCNU, CCNU) oder die kombinierte Therapie mit Imatinib und Hydroxyurea im Rezidivfall (Reardon 2005, Faber et al. 2006).

Da hochgradige Gliome trotz verschiedener Therapiestrategien nicht heilbar sind, liegt das Ziel der Behandlung in der maximal möglichen Verzögerung des Rezidivwachstums sowie in der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität (Weller 2004).

## 2.4 Temozolomid-Chemotherapie

### 2.4.1 Anwendungsgebiete

Temozolomid (TMZ) wird in Form von Hartkapseln oral verabreicht. Es ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastom in Kombination mit fokaler Strahlentherapie und anschließender TMZ-Monotherapie. Weiterhin angezeigt ist es nach Standardtherapie rezidivierender oder progredienter Gliome WHO III° und IV° (Fachinformation 2005). In Deutschland ist es seit 1999 in der Rezidivtherapie hochgradiger Gliome (Hundsberger et al. 2003) und seit 2005 für die First-line-Therapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (Weller 2008) zugelassen.

### 2.4.2 Wirkungsweise

Bei Temozolomid handelt es sich um ein lipophiles Alkylanz, welches bei oraler Gabe eine Bioverfügbarkeit von zirka 100% aufweist und schnell die Blut-Hirn-Schranke passiert (Hundsberger et al. 2003). Bei einem physiologischen pH-Wert wird es rasch in seine Wirkform MTIC (3-Methyl-triazen-1-yl-imidazol-4-carboxamid) hydrolysiert (Hundsberger et al. 2003). Diese führt zur Alkylierung der DNA an der O-6- und N-7-Position von Guanin. Zum entstandenen O6-Methylguanin existiert keine komplementäre Base, so dass es bei der identischen Replikation der DNA zu Strangbrüchen kommt. Diese können durch Reparaturenzyme nur unzureichend beseitigt werden und führen letztendlich zum Tod der Tumorzellen (Yung et al. 2000, Stupp et al. 2001). Nicht alle Patienten profitieren gleichermaßen von der TMZ-Therapie (Herrlinger 2007). Patienten, bei denen eine Methylierung der Promotorregion des O6-Methylguanin-Methyltransferase-Gens vorliegt, zeigen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als Patienten ohne methylierten MGMT-Promotor (Hegi et al. 2005). Die MGMT ist ein DNA-Reparaturenzym, welches die durch TMZ induzierten Alkylierungen repariert und dadurch den Chemotherapieeffekt aufhebt. Die Expression der MGMT wird durch Methylierung der Promotorregion negativ reguliert, was dazu führt, dass weniger MGMT für die Reparatur der DNA zur Verfügung steht und somit die TMZ-Wirkung verstärkt wird (Hegi et al. 2005). Der prognostische Wert der MGMT-Promotor-Methylierung wurde bisher nur retrospektiv evaluiert und sollte deshalb noch nicht für die Therapieplanung von Glioblastompatienten herangezogen werden (Herrlinger 2007). Da in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena keine methylierungsspezifische PCR zur Bestimmung des MGMT-Promotorstatus durchgeführt wird, hat dieses keine klinische Relevanz für die Behandlung der Patienten. Derzeit erhalten alle Glioblastompatienten in gutem Allgemeinzustand unabhängig von ihrem MGMT-Status TMZ als Standardtherapie.

### 2.4.3 Dosierung

#### 2.4.3 a) TMZ-Dosierung in der Primärtherapie des Glioblastoms

Bei Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Glioblastom wird TMZ in Kombination mit einer Bestrahlung der erweiterten Tumorregion angewendet. Die Phase der kombinierten Radiochemotherapie wird von einer TMZ-Monotherapie-Phase gefolgt (Stupp et al. 2005).

Das anaplastische Astrozytom und das Glioblastom sind hypoxische Tumoren und weisen aus diesem Grund eine schlechte Radiosensitivität auf (Schratter-Sehn 2006). Die Kombination der Strahlentherapie mit TMZ erhöht durch ein besseres Ansprechen der Tumorzellen auf die Radiatio die Überlebensraten bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität (Schratter-Sehn 2006). Während der Radiochemotherapie wird TMZ täglich oral verabreicht. Die Gabe erfolgt mit einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup>/d für 42 Tage gleichzeitig mit der fokalen Radiatio (zirka 60 Gy angewendet in 30 Fraktionen). Jede Woche ist die Bestimmung eines kompletten Blutbildes nötig, da mit dessen Hilfe über eine Verzögerung oder den Abbruch der TMZ-Therapie entsprechend der Toxizitätskriterien, die gemäß der Common Toxicity Criteria (CTC) bewertet werden (Tabelle 2), entschieden wird.

Tabelle 2. Unterbrechung oder Abbruch von TMZ während der Radiochemotherapie

Toxizität	Unterbrechung der Temozolomid-Therapie <sup>a</sup>	Abbruch der Temozolomid-Therapie
Zahl der neutrophilen Granulozyten	> 0,5 und < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Thrombozytenzahl	> 10 und < 100 x 10 <sup>9</sup> /l	< 10 x 10 <sup>9</sup> /l
Common Toxicity Criteria (CTC) nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 oder 4

<sup>a</sup>: Die TMZ-Therapie kann fortgesetzt werden, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt werden:

- Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$
- nicht-hämatologische Toxizität bewertet nach CTC  $\geq$  Grad 1  
(außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)  
(modifiziert nach Fachinformation 2005)

Die Monotherapiephase, in der bis zu sechs TMZ-Zyklen gegeben werden (Stupp et al. 2005), beginnt regulär vier Wochen nach Ende der Radiochemotherapie (Fachinformation 2005). Ein Zyklus dauert 28 Tage, wobei TMZ an den ersten fünf Tagen eingenommen wird. Darauf folgt eine Behandlungspause von 23 Tagen. Während des ersten Zyklus wird TMZ mit einer Dosierung von 150 mg/m<sup>2</sup>/d für fünf Tage verabreicht. Nach 23 Tagen Pause beginnt der zweite Zyklus mit einer Dosierungserhöhung auf 200 mg/m<sup>2</sup>/d, falls diese entsprechend der Toxizitätskriterien erlaubt ist. Tritt keine Toxizität auf, wird die Dosierungserhöhung beibehalten. Zur deren Beurteilung ist es von Bedeutung, am 22. Therapietag ein komplettes Blutbild zu erstellen, das über mögliche Dosisreduktionen oder Abbrüche entsprechend der Tabellen 3 und 4 entscheidet (Fachinformation 2005).

Tabelle 3. Temozolomid-Dosierungsstufen für die Monotherapie

Dosierungsstufe	Dosierung (mg/m <sup>2</sup> /d)	Anmerkungen
-1	100	Reduzierung aufgrund früher aufgetretener Toxizität
0	150	Dosierung während Zyklus 1
1	200	Dosierung während der Zyklen 2-6, sofern keine Toxizität auftrat

(modifiziert nach Fachinformation 2005)

Tabelle 4. Dosierungsreduktion oder Absetzen von Temozolomid während der Monotherapie

Toxizität	TMZ-Reduktion um eine Dosierungsstufe <sup>a</sup>	Absetzen der Temozolomid-Therapie
Zahl der neutrophilen Granulozyten	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	siehe Fußnote b
Thrombozytenzahl	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	siehe Fußnote b
Common Toxicity Criteria (CTC) nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: Die Temozolomid-Dosierungsstufen sind in Tabelle 3 aufgelistet.<sup>b</sup>: Temozolomid ist abzusetzen, wenn:

- Dosierungsstufe 1 (100 mg/m<sup>2</sup>) führt noch immer zu inakzeptabler Toxizität
- die gleiche Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (außer Alopezie, Übelkeit, Erbrechen) tritt auch nach Reduktion der Dosierung auf

(modifiziert nach Fachinformation 2005)

### 2.4.3 b) TMZ-Dosierung in der Therapie progredienter hochgradiger Gliome

Bei Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten hochgradigen Gliom umfasst ein Therapiezyklus ebenfalls 28 Tage. Hat der Patient keine vorherige Chemotherapie erhalten, wird TMZ in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup>/d in den ersten fünf Tagen oral gegeben. Danach erfolgt eine 23-tägige Einnahmepause.

Patienten, die bereits zytostatisch vorbehandelt wurden, erhalten hingegen während des ersten Zyklus eine Initialdosierung von 150 mg/m<sup>2</sup>/d, die beim zweiten Zyklus auf 200 mg/m<sup>2</sup>/d gesteigert wird, vorausgesetzt, es trat keine hämatologische Toxizität auf.

Bei Wirksamkeit der TMZ-Therapie wird diese in der Regel nach sechs Zyklen unterbrochen (Fachinformation 2005). In der Zulassungsstudie (Stupp et al. 2005) wurden sechs Zyklen der adjuvanten TMZ-Therapie appliziert, so dass dieses Schema als Standard angesehen werden muss (Herrlinger 2007). Da TMZ keine nennenswerte kumulative Toxizität induziert und höhere Zykluszahlen sich im Rezidiv als unproblematisch erwiesen haben, ist es möglich die Therapie über sechs Zyklen hinaus fortzusetzen. Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-Label-Use, bei dem das Für und Wider dieses Vorgehens bedacht werden muss (Herrlinger 2007). In der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena wird die Therapie mit TMZ bis zum Auftreten einer Progression beziehungsweise eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer prolongierten Myelosuppression oder anderer schwerer Unverträglichkeiten fortgeführt. Dieses Therapieregime ist seit dem Jahr 2005 etabliert.



#### 2.4.4 Art und Dauer der Anwendung

Die TMZ-Kapseln sind im nüchternen Zustand mit einem Glas Wasser ganz zu schlucken und dürfen weder geöffnet noch zerkaut werden. Weil Übelkeit und Erbrechen sehr häufig mit TMZ assoziiert sind, wird eine antiemetische Therapie mit Ondansetron vor der Einnahme empfohlen. Weiterhin ist das Risiko der Entwicklung einer *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie bei Patienten, die zusätzlich eine Hirnödemtherapie mit Dexamethason erhalten, erhöht. Deshalb sollte ihnen eine dementsprechende Prophylaxe verabreicht werden (Schabet und Weinauer 2003). Kontraindikationen für eine TMZ-Chemotherapie sind bekannte Überempfindlichkeiten gegen Bestandteile von TMZ oder gegen Dacarbazin, eine schwere Myelosuppression, Schwangerschaft und Stillzeit (Fachinformation 2005).

#### 2.4.5 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen ist die Therapie mit TMZ gut verträglich und weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf (Hundsberger et al. 2003), so dass sie für eine ambulante Behandlung hochgradiger Gliome außerordentlich gut geeignet ist, soweit eine entsprechende Compliance der Patienten vorausgesetzt werden kann (Hundsberger et al. 2003).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen die Myelosuppression sowie gastrointestinale Beschwerden. Als häufigste dosislimitierende Toxizität gilt die Knochenmarkssuppression.

Bei 8% der Patienten, bei denen TMZ in der Primärtherapie des Glioblastoms angewendet wurde, zeigten sich Anormalitäten der Neutrophilen einschließlich neutropenischer Nebenwirkungen vom Grad 3 und Grad 4 gemäß der CTC. Veränderungen der Thrombozyten, einschließlich thrombozytopenischer Nebenwirkungen vom Grad 3 und Grad 4 nach CTC, traten bei 14% der Patienten auf. In klinischen Studien, in denen Patienten mit einem rezidivierenden oder progredienten hochgradigen Gliom TMZ erhielten, waren als häufigste Nebenwirkungen gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit (43%) und Erbrechen (36%), zu beobachten. Diese waren gewöhnlich vom Grad 1 oder 2 nach CTC, was soviel bedeutet wie bis zu fünf Mal Erbrechen in 24 Stunden. Meist stellten sich diese Beschwerden von selbst ein oder waren mit Hilfe von Antiemetika leicht beherrschbar. Nur 4% der Patienten zeigten schwere Übelkeit und Erbrechen. Thrombozytopenien sowie Neutropenien vom Grad 3 oder Grad 4 nach CTC zeigten sich bei 17 bis 19% der Patienten. Diese führten in 4 bis 8% der Fälle zur Hospitalisierung und/oder zum Absetzen von Temozolomid. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens mit Müdigkeit, Schwäche und Abgeschlagenheit (Fachinformation 2005). In der Zulassungsstudie (Stupp et al. 2005) traten keine therapieassoziierten Todesfälle und keine nicht beherrschbaren Infektionen auf (Jürgens et al. 2006).

### 3. Zielstellung der Promotion

1. Ziel der Dissertation war die Deskription der Patientengruppe, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2005 erstmals an einem hochgradigen Gliom in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert wurde und im anschließenden Therapieverlauf während oder nach der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion eine Temozolomid-Chemotherapie erhielt.
2. Weiterhin sollten der Verlauf der Tumorerkrankung beschrieben und der Verlauf der Temozolomid-Therapie ermittelt werden.  
Zu den Zielgrößen, die sowohl den Verlauf der Tumorerkrankung als auch den der Temozolomid-Chemotherapie kennzeichneten, gehörten die Tumorregression, die Tumorprogression sowie das Tumorrezidiv oder die Befundstabilisierung unter der Therapie. Die Verlaufsbeschreibung erfolgte mit Hilfe der MRT-Befunde und anhand der Verschlechterung der neurologischen Symptomatik.
3. Auch die Erfassung der Nebenwirkungen der Temozolomid-Chemotherapie stellte einen wesentlichen Teil der Dissertation dar.
4. Ein großes Augenmerk lag auf der Ermittlung der beiden Hauptzielgrößen.  
Zu diesen zählten die progressionsfreie Überlebenszeit/Progression free survival (PFS) und die mediane Überlebenszeit (MÜZ) der Patienten mit Temozolomid-Therapie.  
In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, ob die Patienten von einer Langzeitgabe, über den Standard von sechs Zyklen Temozolomid hinaus, profitieren.
5. Weiterhin galt es, Patienten-, Tumor- und Therapiemerkmale, welche die Hauptzielgrößen beeinflussten, zu isolieren.
6. Letztendlich sollten die medianen Überlebenszeiten (MÜZ) der Patienten mit und ohne Temozolomid-Chemotherapie miteinander verglichen werden.  
Der Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Temozolomid-Chemotherapie war nicht Ziel der Dissertation. Er diente lediglich der besseren Beschreibung beziehungsweise Darstellung der Patientengruppe, die mit TMZ behandelt wurde.

## **4. Patienten und Methoden**

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Therapieverlauf einer konsekutiven Serie von Patienten, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2005 erstmals an einem hochgradigen Gliom WHO III° oder WHO IV° in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert wurde und im anschließenden Therapieverlauf eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielt. Klinische Daten dieser Patienten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten der Klinik für Neurochirurgie und der Klinik für Innere Medizin II der FSU Jena sowie mit Hilfe der Daten des Tumorzentrums Jena zusammengetragen und ausgewertet. Alle Patienten wurden bis zum 31.10.2006 oder bis zu ihrem Tode vor dem 31.10.2006 hinsichtlich der Wirkung und Nebenwirkungen der TMZ-Therapie nachbeobachtet. Weiterhin fand mindestens eine Nachuntersuchung der Patienten, die zum Beginn der Doktorarbeit noch lebten und mit TMZ behandelt wurden, statt. Obwohl in Deutschland die Zulassung von TMZ zur Therapie progredienter hochgradiger Gliome erst 1999 erfolgte (Hundsberger et al. 2003), wurden trotzdem Patienten, deren Tumor zwischen 1995 und 1998 exstirpiert wurde, mit in die Arbeit aufgenommen, da in diesen 32 Fällen sieben (22%) TMZ im Rezidivfall erhielten.

### **4.1 Einschlusskriterien**

Es wurden alle Patienten in diese Studie eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2005 erstmals an einem hochgradigen Gliom in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert wurden. Bei allen Patienten wurde postoperativ in der histologischen Untersuchung durch einen Neuropathologen ein hochgradiges Gliom diagnostiziert. Somit musste als Erstdiagnose ein anaplastisches Astrozytom, ein anaplastisches Oligoastrozytom, ein anaplastisches Oligodendrogliom oder ein Glioblastom vorliegen.

Die Patienten mussten der TMZ-Therapie schriftlich zustimmen. Keiner der 88 Patienten hat diese abgelehnt. Weiterhin musste jeder Patient während und/oder nach der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion mindestens einen Zyklus TMZ erhalten haben.

### **4.2 Ausschlusskriterien**

Aus der Studie ausgeschlossen wurden hingegen Patienten, bei denen die Primäroperation des hochgradigen Glioms vor dem 01.01.1995 oder nach dem 31.12.2005 stattfand. Außerdem wurden Patienten, bei denen die Erstoperation in einem anderen Klinikum erfolgte, nicht in diese Studie eingeschlossen. Auch die sekundäre Malignisierung eines Glioms, welches erstmalig vom Neuropathologen als Gliom WHO I° oder WHO II° diagnostiziert wurde, sowie eine fehlende Behandlung der Patienten mit TMZ haben zum Ausschluss geführt.

### 4.3 Datenerhebung

Die Daten aus den Krankenakten und dem Tumorregister wurden für jeden Patienten auf einem standardisierten Erhebungsbogen erfasst und anonymisiert.

Zu den erhobenen Daten zählten Patientenmerkmale, wie das Geschlecht, das Alter, die Größe und das Gewicht der Patienten. Auskunft über die Begleiterkrankungen gaben sowohl die Anamnesebögen als auch die Aufklärungsbögen der Anästhesisten. Auch das Datum der Erstdiagnose des hochgradigen Glioms sowie die präoperative Diagnostik des Tumors wurden ermittelt. Weiterhin wurden diagnostische Methoden, wie das PET, das SPECT, das fMRT, die Angiographie oder die Lumbalpunktion, welche nicht zum Standardprogramm der Hirntumordiagnostik gehören, mit aufgenommen. Anhand der präoperativen MRT- und CT-Befunde konnten die Lokalisation des Tumors und die Art der Darstellung erfasst werden. Dazu zählten die Art der Kontrastmittelanreicherung, das Vorhandensein eines perifokalen Ödems, einer Mittellinienverlagerung, eines Hydrocephalus oder einer Syringomyelie.

Mit Hilfe der Anamnesebögen und Entlassungsbriefe wurden die Anamnesedauer sowie der präoperative und der postoperative Status der Patienten ermittelt. Hierbei stand die klinische Symptomatik mit den Hirndrucksymptomen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie das Auftreten einer Tumorepilepsie oder neurologischer Störungen im Vordergrund. Die neurologischen Defizite wurden nochmals in fokale neurologische Defizite, psychische und neuropsychologische Störungen unterteilt und einzeln aufgeschlüsselt.

Aus diesen Informationen wurden sowohl der präoperative als auch der postoperative Karnofsky-Index bestimmt. Zur Beschreibung des postoperativen Patientenstatus konnten zusätzlich zu den Entlassungsbriefen die Berichte der Pflegekräfte der Intensivstation, der Pflegekräfte auf der Station für Neurochirurgie und die täglichen ärztlichen Dokumentationen genutzt werden. Die OP-Protokolle und die postoperative Bildgebung gaben Aufschluss über die Art der Primäroperation. So konnte ermittelt werden, ob eine stereotaktische Biopsie, eine Subtotalexstirpation oder eine Totalexstirpation des hochgradigen Glioms stattgefunden hat. Der Operationsverlauf war anhand der OP-Protokolle ersichtlich und die Operationsdauer wurde aus den OP-Dokumentationen entnommen.

Die Tumordiagnose konnte aus den Berichten der Neuropathologen entnommen werden. Aus den Patientenakten und den Berichten des Tumorzentrums gingen weitere Informationen, wie neurochirurgische und systemische Komplikationen im postoperativen Verlauf hervor. Auch diese wurden einzeln aufgeschlüsselt. Angaben zur Tumorbestrahlung, wie Strahlendosis, Fraktionierung, Dauer und Verträglichkeit der Radiotherapie konnten aus den Briefen der Klinik für Strahlentherapie entnommen werden. Die Dokumentationen zur Chemotherapie mit TMZ fanden sich sowohl in den Akten der Klinik für Neurochirurgie oder Innere Medizin II

als auch in den Berichten des Tumorzentrums der FSU Jena. In einzelnen Fällen wurde die Chemotherapie durch niedergelassene Onkologen verabreicht, wobei nach telefonischer Absprache mit den Onkologen die Einsicht in Patientenakten möglich war. Hinsichtlich der Chemotherapie mit TMZ wurden unter anderem die Anzahl und Dosierung der einzelnen Zyklen, Dosisreduktionen, Chemotherapiepausen oder –abbrüche und die Nebenwirkungen erfasst. Die Wirkung der Therapie (Remission, Stabilisierung, Progress/Rezidiv) war anhand der regelmäßigen MRT-Kontrollen ersichtlich. Auch das Datum des Primärrezidivs wurde aus den MRT-Befunden sowie den Dokumentationen der ärztlichen Kontrolluntersuchungen mit Verschlechterung der neurologischen Symptomatik entnommen. Weiterhin wurden die Therapiemaßnahmen des Rezidivtumors wie Re-Operation, erneute Radiotherapie, Beginn oder Wechsel der Chemotherapie erfasst.

Falls noch keine Informationen hinsichtlich des Sterbedatums der Patienten im Tumorzentrum vorlagen, konnte dieses mit Hilfe von Briefen an die zuständigen Standesämter, die niedergelassenen Onkologen oder die Hausärzte ermittelt werden.

Die Patienten, die zum Zeitpunkt des Beginns der Doktorarbeit im Oktober 2005 noch lebten und an den Nachkontrollen der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena teilnahmen, wurden mindestens ein Mal, wenn möglich zwei Mal im Abstand von drei bis vier Monaten nachuntersucht. Bei den Nachuntersuchungen wurden der aktuelle Status der Patienten, wie der Allgemeinzustand und der neurologische Status ermittelt sowie die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen der Chemotherapie mit TMZ erfragt. Weiterhin erfolgte die Beurteilung der Wirkung von TMZ mittels aktueller MRT-Aufnahmen der Patienten. Leider war es nicht möglich, alle Patienten zweimalig zu untersuchen, da einige innerhalb des Untersuchungszeitraumes ein Rezidiv oder eine Progression der Tumorerkrankung erlitten und somit der Aufenthalt in einem Hospiz notwendig wurde. Andere Patienten sind in diesem Zeitraum am Progress des hochgradigen Glioms verstorben.

Von den Patienten, die zwischen 1995 und 2005 erstmals an einem Gliom WHO III° oder WHO IV° in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert wurden und im Anschluss keine TMZ-Chemotherapie erhielten, wurden ausschließlich das Geschlecht, das Alter, die Tumordiagnose, die Art der Tumorexstirpation, der postoperative Karnofsky-Index und das Sterbedatum erfasst. Weiterhin wurde ermittelt, ob diese Patienten keine Chemotherapie erhielten oder ob sie mit einem anderen Zytostatikum als TMZ behandelt wurden.

Die ermittelten medianen Überlebenszeiten der Patientengruppen mit und ohne TMZ-Therapie wurden hinsichtlich bestimmter prognostischer Faktoren miteinander verglichen. Dieser Vergleich war kein primäres Ziel der Dissertation. Er sollte lediglich zur besseren Deskription der TMZ-Patientengruppe und den Nutzen der Chemotherapie verdeutlichen.

#### 4.4 Populationsbeschreibung

Im Zeitraum zwischen 1995 und 2005 wurden insgesamt 188 Patienten erstmalig in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena an einem hochgradigen Gliom operiert. Von diesen erhielten 88 (47%) im anschließenden Therapieverlauf, während oder nach der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion eine Chemotherapie mit TMZ. Von den restlichen 100 (53%) Patienten erhielten 14 (7%) andere Chemotherapeutika. 86 (46%) Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen nicht zytostatisch behandelt. Zu diesen Gründen zählten ein niedriger Karnofsky-Index oder ein hohes Alter über 79 Jahre. Meist sind die Patienten, die keine postoperative Chemotherapie erhielten an der raschen Tumorprogression innerhalb kurzer Zeit verstorben. Es gab auch einzelne Patienten in gutem Allgemeinzustand, die durchaus mit TMZ hätten behandelt werden können, die jedoch eine zytostatische Therapie ablehnten. Insgesamt handelte es sich um 122 (65%) Männer und 66 (35%) Frauen im Durchschnittsalter von  $57,0 \pm 1,1$  Jahren. Der Altersmedian betrug 60 Jahre mit einem Minimum von zwei (Astrozytom WHO III°) und einem Maximum von 83 Jahren (Glioblastom WHO IV°). Unter den 88 Patienten mit TMZ-Therapie befanden sich 53 (60%) Männer und 35 (40%) Frauen. Ihr Durchschnittsalter betrug  $54,2 \pm 1,4$  Jahre. Der Median lag bei 58,5 Jahren, wobei der jüngste Patient mit TMZ-Therapie 16 (Oligodendrogliom WHO III°) und der Älteste 79 Jahre (Glioblastom WHO IV°) alt war.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patientengruppe mit TMZ-Chemotherapie betrug  $14,0 \pm 0,8$  Monate. Die Patienten mit der Diagnose Astrozytom WHO III° wurden  $19,0 \pm 3,6$  Monate, mit einem Oligoastrozytom WHO III°  $83,0 \pm 29,4$  Monate und mit einem Oligodendrogliom WHO III°  $27,0 \pm 4,3$  Monate hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs nachbeobachtet. Bei Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme WHO IV° betrug die mediane Nachbeobachtungszeit nur  $13,0 \pm 0,5$  Monate, da diese meist schnell verstarben.

#### 4.5 Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden in dem Statistikprogramm SPSS® für Windows XP® Version 14.0.2 gespeichert. Auch die univariate statistische Analyse erfolgte mit dessen Hilfe. Verteilungsunterschiede wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder bei 2x2-Tafeln mit dem exakten Fischer-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Die medianen Überlebenszeiten sowie die medianen progressionsfreien Überlebenszeiten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und Unterschiede mit dem Log Rank Mantel-Cox Test auf statistische Signifikanz überprüft. Die Tabellen und Diagramme wurden mit dem PC-Programm Microsoft®Excel 2003 erstellt. Die Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft®PowerPoint 2003.

## 4.6 Definitionen

### 4.6.1 Definition der verschiedenen Remissionszustände

Wie in Tabelle 5 dargestellt, wird das Ansprechen der Gliome WHO III° und IV° auf die Therapie klinisch und bildgebend im MRT mit KM entsprechend festgelegter Kriterien nach Macdonald beurteilt. Unter einer kompletten Remission versteht man die Rückbildung aller KM-anreichernden Strukturen im MRT ohne Steroidmedikation und ohne Verschlechterung des neurologischen Status. Als partielle Remission wird die Rückbildung von mindestens 50% aller KM-anreichernden Strukturen im MRT ohne Steigerung der Steroidmedikation und ohne Verschlechterung des Neurostatus bezeichnet. Stabilisierung oder Befundkonstanz besagt, dass es zu einer Rückbildung der Raumforderung um weniger als 50% oder zu einer Zunahme um weniger als 25% ohne Steigerung der Steroide und ohne neurologische Verschlechterung gekommen ist. Eine Tumorprogression entspricht der Zunahme einer soliden Raumforderung oder der KM-anreichernden Strukturen im MRT um mindestens 25% oder dem Auftreten einer neuen Läsion (Macdonald et al. 1990).

Tabelle 5. Macdonald-Kriterien zur Therapieerfolgskontrolle bei KM-anreichernden Hirntumoren

Remissionszustand	McDonald-Kriterien/ Darstellung im MRT mit KM	klinische Kriterien
<b>CR komplette Remission</b>	Rückbildung 100%	ohne Steroidmedikation ohne Neurostatusverschlechterung
<b>PR partielle Remission</b>	Rückbildung $\geq 50\%$	ohne Steroidmedikationssteigerung
<b>SD stable disease</b>	Rückbildung $< 50\%$ , Zunahme $< 25\%$	ohne Neurostatusverschlechterung
<b>PD Progression</b>	Zunahme $\geq 25\%$ , neue Läsion	/

(modifiziert nach Macdonald et al. 1990)

### 4.6.2 Definition des Karnofsky-Index/Karnofsky Performance Status (KPS)

Der Karnofsky-Index (KPS), dessen Skalierung in Tabelle 6 zu sehen ist, wird in der Onkologie verwendet, um den Allgemeinzustand des Patienten unter Berücksichtigung körperlicher und sozialer Faktoren zu beurteilen (Karnofsky et al. 1948).

Tabelle 6. Aktivitätsindex nach Karnofsky

KPS	Definition des Aktivitätsindex
<b>100%</b>	normale Aktivität, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
<b>90%</b>	normale Lebensführung, geringe Symptome
<b>80%</b>	normale Lebensführung mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
<b>70%</b>	Selbstversorgung, normale Aktivität oder regelmäßige Arbeit nicht möglich
<b>60%</b>	Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe möglich
<b>50%</b>	fremde Hilfe häufig erforderlich, häufige Arztbesuche
<b>40%</b>	fremde Hilfe regelmäßig erforderlich, pflegebedürftig
<b>30%</b>	schwerbehindert, hospitalisiert, noch stabiler Zustand
<b>20%</b>	schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich, bedrohlicher Zustand
<b>10%</b>	moribund
<b>0%</b>	Tod

(modifiziert nach Karnofsky et al. 1948)

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Charakterisierung der Gesamtpatientengruppe

Im Zeitraum zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2005 wurden insgesamt 188 Patienten erstmalig an einem hochgradigen Gliom WHO III° oder IV° in der Neurochirurgischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena operiert.

Von diesen erhielten, wie in Abb.1 dargestellt, 88 (47%) Patienten im anschließenden Therapieverlauf, während oder nach der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion eine Chemotherapie mit Temozolomid. Von den restlichen 100 (53%) Patienten wurden 14 (7%) mit einem anderen Zytostatikum und 86 (46%) nicht chemotherapeutisch behandelt.

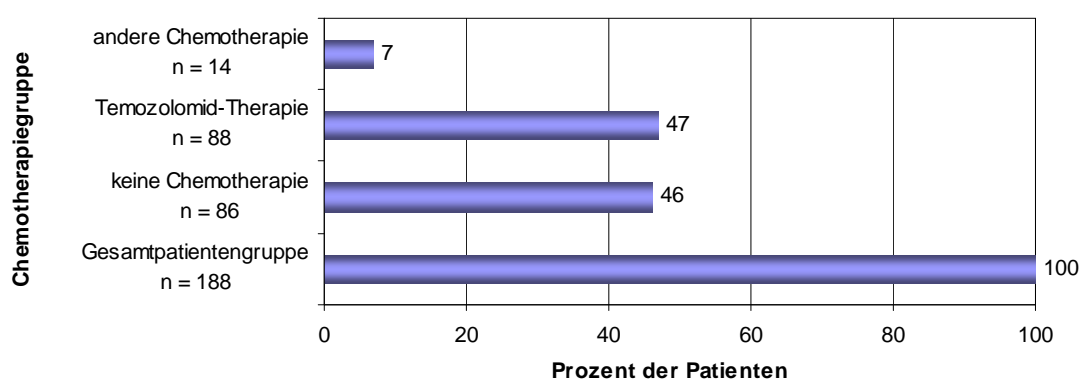


Abb.1. Verteilung der Chemotherapie innerhalb der Gesamtpatientengruppe (n=188)

#### 5.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Wie in Abb.2 zu erkennen, handelte es sich insgesamt um 122 (65%) Männer und 66 (35%) Frauen im Durchschnittsalter von  $57,0 \pm 1,1$  Jahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug in der Gesamtpatientengruppe zirka 2:1. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Tumors waren die Männer durchschnittlich  $55,6 \pm 1,4$  Jahre, die Frauen hingegen  $59,6 \pm 1,9$  Jahre alt. Der Altersmedian der Gesamtgruppe lag bei 60 Jahren, wobei der Jüngste zwei (Astrozytom WHO III°) und der Älteste 83 Jahre (Glioblastom WHO IV°) alt war. Fast die Hälfte (48%) der Patienten befand sich zwischen dem 60. und dem 79. Lebensjahr.

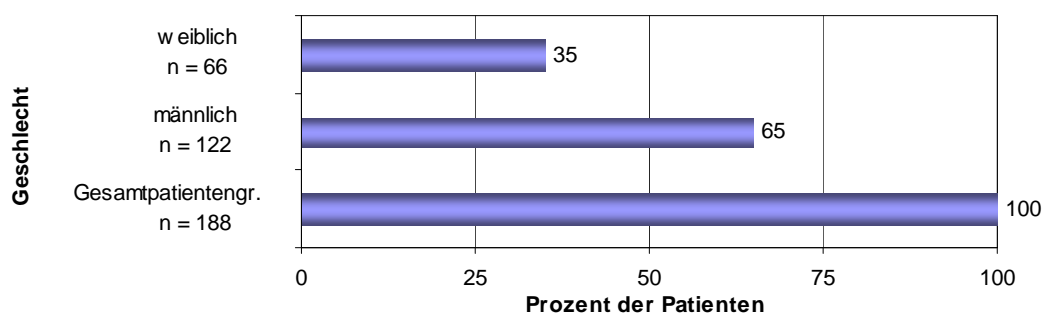


Abb.2. Verteilung der Geschlechter innerhalb der Gesamtpatientengruppe (n=188)



### 5.1.2 Diagnosenverteilung

Unter den insgesamt 188 Patienten wurde bei 141 (75%) ein Glioblastoma multiforme WHO IV°, bei 27 (14%) ein anaplastisches Astrozytom WHO III°, bei 11 (6%) ein anaplastisches Oligoastrozytom WHO III° und bei neun (5%) ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO III° diagnostiziert. Somit stellte das Glioblastoma multiforme WHO IV°, wie in Abb.3 zu erkennen, den am häufigsten vorkommenden Tumor unter den hochgradigen Gliomen dar.

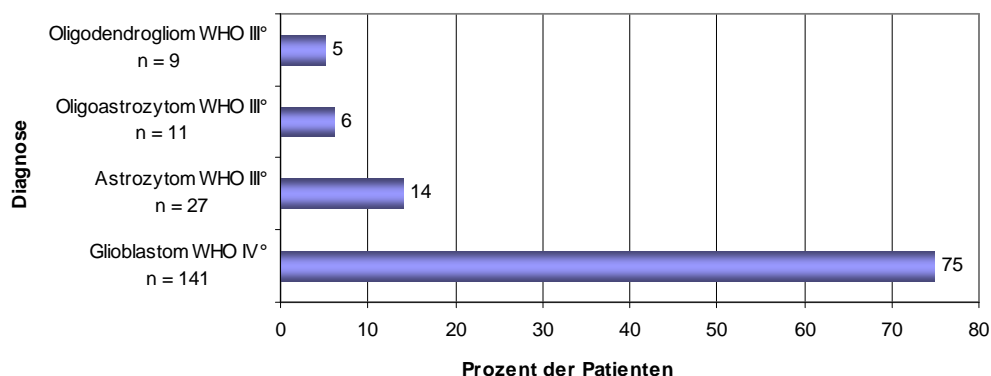


Abb.3. Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Gesamtpatientengruppe (n=188)

#### 5.1.2 a) Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen

Es zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich der Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der vier verschiedenen Altersgruppen. In Abb.4 sieht man, dass das Astrozytom WHO III° mit rund 40% unter den Patienten, die jünger als 40 Jahre waren, das häufigste hochgradige Gliom ausmachte. Das Vorkommen der Gliome vom WHO III° nahm im Verhältnis zum Glioblastoma multiforme WHO IV° mit steigendem Alter ab.

In den Patientengruppen, die älter als 40 Jahre waren, trat das Glioblastom am häufigsten auf, wobei seine Häufigkeit mit steigendem Alter ständig zunahm. Bei den Patienten, die älter als 79 Jahre waren, kam es in 100% der Fälle vor.

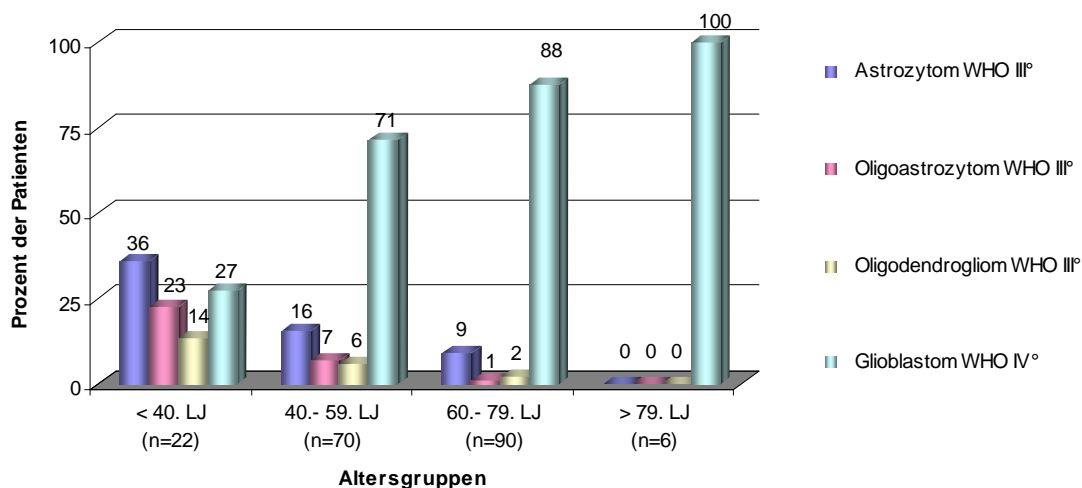


Abb.4. Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen in der Gesamtgruppe (n=188)

### 5.1.2 b) Verteilung Altersgruppen innerhalb der Tumorguppen

Es zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich der Verteilung der Altersgruppen innerhalb der vier Subgruppen der hochgradigen Gliome. Wie in Tabelle 7 dargestellt, lag der Altersgipfel für die anaplastischen Astrozytome und Oligodendrogliome zwischen 40 und 59 Jahren. Von den Patienten mit einem Oligoastrozytom WHO III° waren etwa 46% jünger als 40 Jahre und wiederum 46% befanden sich zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr. Die Patienten mit einem Gliom WHO III° waren im Mittel  $44,9 \pm 2,4$  Jahre alt. Der Großteil (56%) der Glioblastompatienten befand sich im Alter zwischen 60 und 79 Jahren. Ihr Durchschnittsalter betrug  $61,0 \pm 1,0$  Jahre (Tabelle 7).

Tabelle 7. Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorguppen in der Gesamtgruppe

Altersgruppen	Tumordiagnose								Gesamtpatientengruppe	
	Astrozytom WHO III°		Oligoastrozytom WHO III°		Oligodendrogliom WHO III°		Glioblastom WHO IV°			
	Anzahl	% von AA	Anzahl	% von AOA	Anzahl	% von AO	Anzahl	% von GBM	Anzahl	% von Gesamtgr.
< 40 Jahre	8	29,6	5	45,5	3	33,3	6	4,3	22	11,7
40 - 59 Jahre	11	40,8	5	45,5	4	44,5	50	35,4	70	37,2
60 - 79 Jahre	8	29,6	1	9,0	2	22,2	79	56,0	90	47,9
> 79 Jahre	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	4,3	6	3,2
Gesamt	27	100,0	11	100,0	9	100,0	141	100,0	188	100,0
Durchschnittsalter (Jahre)	46,5 ± 3,3		42,4 ± 4,9		43,1 ± 5,3		61,0 ± 1,0		57,0 ± 1,1	
	44,9 ± 2,4									

### 5.1.2 c) Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen

Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p = 0,031$ ) hinsichtlich der Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen. Wie in Tabelle 8 dargestellt, machte das Glioblastoma multiforme WHO IV° bei beiden Geschlechtern den prozentual am häufigsten vorkommenden Tumor aus. Nach dem Glioblastom stand das Astrozytom WHO III° mit 20% an zweiter Stelle der Häufigkeitsstatistik der Männer.

Bei den Frauen kamen das Astrozytom WHO III°, das Oligoastrozytom WHO III° und das Oligodendrogliom WHO III° mit zirka 5% gleich häufig vor.

Tabelle 8. Verteilung der Tumordiagnosen unter den Männern und Frauen in der Gesamtgruppe

Diagnose	Geschlecht			
	männlich		weiblich	
	Anzahl	% der Männer	Anzahl	% der Frauen
Astrozytom WHO III°	24	19,6	3	4,6
Oligoastrozytom WHO III°	8	6,6	3	4,6
Oligodendrogliom WHO III°	6	4,9	3	4,6
Glioblastom WHO IV°	84	<b>68,9</b>	57	<b>86,2</b>
<b>Summe (n=188)</b>	122	100,0	66	100,0

## 5.2 Charakterisierung der Patientengruppe ohne Temozolomid-Therapie

100 (53%) der 188 Patienten, die in der Zeit zwischen 1995 und 2005 erstmalig an einem hochgradigen Gliom in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert wurden, erhielten im anschließenden Therapieverlauf keine Chemotherapie mit Temozolomid.

Von diesen 100 Patienten wurden 14 mit einem anderen Zytostatikum als TMZ therapiert. Der Großteil (57%) der Patienten, die eine andere Chemotherapie erhielten, wurde wie in Abb.5 dargestellt, mit einer Kombinationschemotherapie nach dem PCV-Schema behandelt. In 29% der Fälle fand eine zytostatische Behandlung mit ACNU und Teniposid statt. In je 7% wurde eine Therapie mit CCNU und Cisplatin und eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid verabreicht.

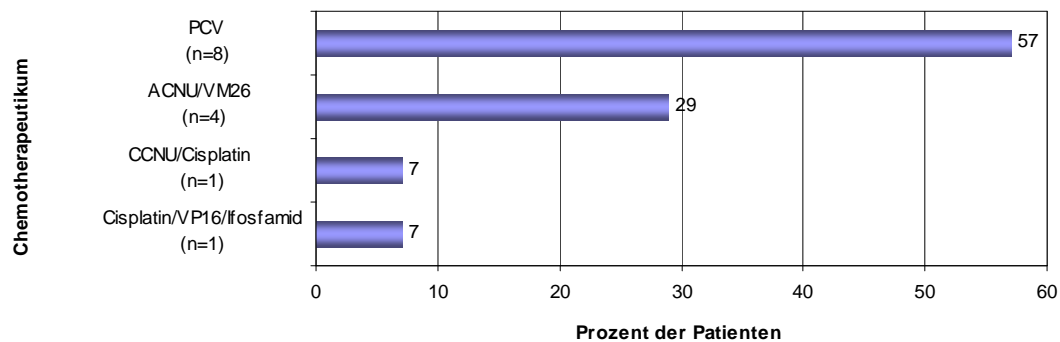


Abb.5. Darstellung der anderen Chemotherapeutika, die in der Therapie der hochgradigen Gliome zum Einsatz kamen (n=14)

Die restlichen 86 Patienten wurden nicht chemotherapeutisch behandelt. Bei 20 von ihnen erfolgte ausschließlich eine Operation des hochgradigen Glioms und 66 erhielten postoperativ eine Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. Zu den Ursachen für das Nichterhalten einer postoperativen Chemotherapie der 86 Patienten zählten ein schlechter Allgemeinzustand sowie ein Alter von mehr als 79 Jahren. Weitere Gründe waren das schnelle Versterben von einigen Patienten aufgrund der raschen Progression des Tumors innerhalb kurzer Zeit, so dass es aus Zeitgründen nicht mehr möglich war, eine zytostatische Therapie einzuleiten.

Es gab auch einzelne Patienten im guten Allgemeinzustand, die durchaus mit Temozolomid hätten behandelt werden können, die jedoch eine Chemotherapie ablehnten. In anderen Fällen hingegen stand noch kein Temozolomid zur Behandlung von Gliomen WHO III° und IV° zur Verfügung, da dieses Medikament in Deutschland für die Behandlung des rezidivierenden oder progredienten Glioblastoms WHO IV° erst seit Januar 1999 und für das progrediente anaplastische Astrozytom WHO III° erst seit August 1999 zugelassen ist (Hundsberger et al. 2003). Für die First-line-Therapie bei Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom erfolgte die Zulassung im Juni 2005 (Weller 2008).

### 5.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Wie in Abb.6 zu sehen ist, handelte es sich bei den 86 Patienten ohne jegliche Chemotherapie um 56 (65%) Männer und 30 (35%) Frauen im Durchschnittsalter von  $62,8 \pm 1,4$  Jahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen in dieser Gruppe betrug zirka 2:1. Der Altersmedian lag bei 64,5 Jahren, wobei der jüngste Patient 26 (Astrozytom WHO III°) und der Älteste 83 Jahre (Glioblastom WHO IV°) alt war.

Bei einer weiteren Aufteilung dieser Gruppe ergab sich bei den 20 Patienten, deren Tumor ausschließlich neurochirurgisch entfernt wurde, ein Durchschnittsalter von  $64,7 \pm 3,3$  Jahren. Die 66 Patienten, die postoperativ zusätzlich eine Radiatio der erweiterten Tumorregion erhielten, waren im Mittel  $62,3 \pm 1,5$  Jahre alt.

In der Gruppe der Patienten, die mit einem anderen Zytostatikum als Temozolomid therapiert wurden, befanden sich 13 (93%) Männer und eine (7%) Frau im durchschnittlichen Alter von  $38,9 \pm 5,4$  Jahren. Unter diesen Patienten betrug das Verhältnis von Männern zu Frauen 13:1 (Abb.6). Der Altersmedian lag bei 44 Jahren, wobei der jüngste Patient zwei (Astrozytom WHO III°) und der Älteste 61 Jahre (Astrozytom WHO III°) alt war. Patienten, die 62 Jahre und älter waren, wurden mit keinem anderen Chemotherapeutikum als TMZ behandelt.

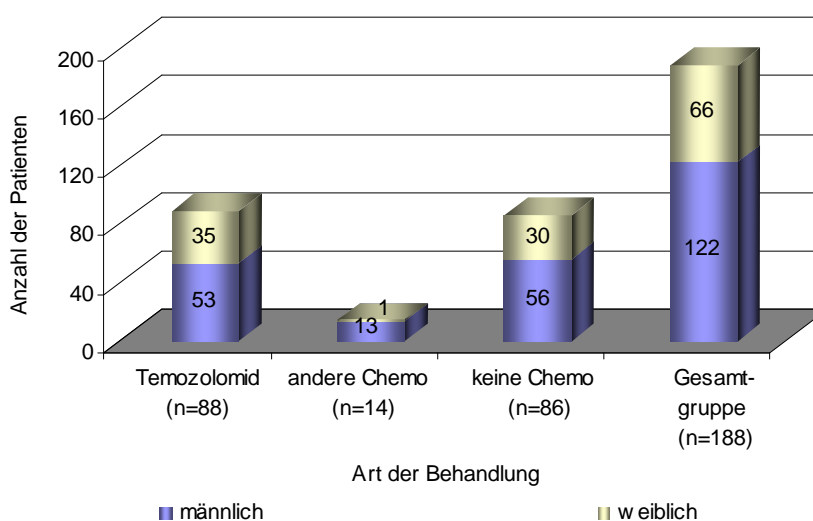


Abb.6. Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Therapiegruppen

Innerhalb der Therapiegruppen fanden sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Altersverteilung der Patienten. Abb.7 und Tabelle 8 zeigen, dass sich über die Hälfte (55%) der Patienten ohne jegliche Chemotherapie bei Diagnosestellung des hochgradigen Glioms zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr befand.

Unter den Patienten, die mit anderen Zytostatika behandelt wurden, befanden sich zirka 43% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter unter 40 Jahren. Zirka 43% waren zwischen 40 und 59 Jahre alt. Nur zwei (14%) dieser Patienten waren älter als 60 Jahre.

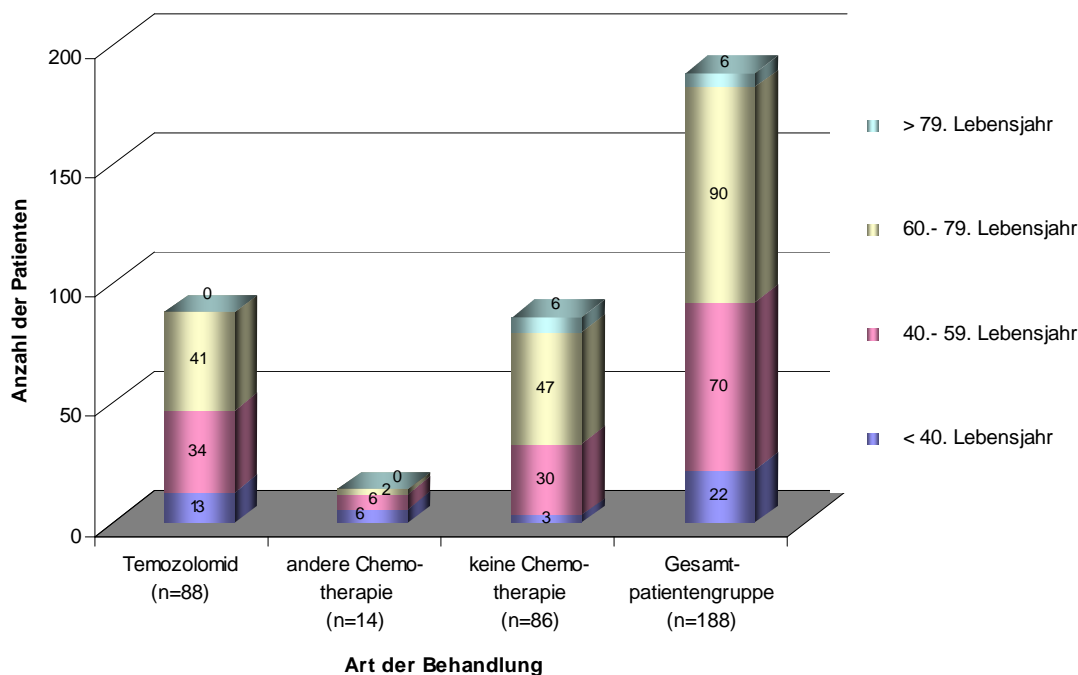


Abb.7. Verteilung der Altersgruppen in den einzelnen Therapiegruppen

Tabelle 9 stellt eine Übersicht über die Geschlechter- und Altersverteilung der Patienten in der Gesamtgruppe, in der Patientengruppe mit Temozolomid-Chemotherapie, in der Gruppe mit einer anderen zytostatisch wirksamen Therapie als Temozolomid und in der Gruppe ohne chemotherapeutische Behandlung dar.

Tabelle 9. Geschlechter- und Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen

Geschlechter- & Altersverteilung		Art der Behandlung							
		Temozolomid		andere Chemotherapie		keine Chemotherapie		Gesamt-patientengruppe	
		Anzahl	% von TMZ	Anzahl	% von anderer Chemo	Anzahl	% von keiner Chemo	Anzahl	% von Gesamtgruppe
<b>Geschlecht:</b>	<i>männlich</i>	53	<b>60,2</b>	13	<b>92,9</b>	56	<b>65,1</b>	122	<b>64,9</b>
	<i>weiblich</i>	35	39,8	1	7,1	30	34,9	66	35,1
<b>Altersgruppen:</b>	<i>&lt; 40. Lebensjahr</i>	13	14,8	6	<b>42,9</b>	3	3,4	22	11,7
	<i>40.- 59. Lebensjahr</i>	34	38,6	6	<b>42,9</b>	30	34,9	70	37,2
	<i>60.- 79. Lebensjahr</i>	41	<b>46,6</b>	2	14,2	47	<b>54,7</b>	90	<b>47,9</b>
	<i>&gt; 79. Lebensjahr</i>	0	0,0	0	0,0	6	7,0	6	3,2
<i>Durchschnittsalter</i>		54,2 ± 1,4		38,9 ± 5,4		62,8 ± 1,4		57,0 ± 1,1	
<i>Altersmedian</i>		58,5		44,0		64,5		60,0	
<i>Altersminimum</i>		16 Jahre		2 Jahre		26 Jahre		2 Jahre	
<i>Altersmaximum</i>		79 Jahre		61 Jahre		83 Jahre		83 Jahre	
<b>Gesamt</b>		88	100,0	14	100,0	86	100,0	188	100,0

### 5.2.2 Diagnosenverteilung

Weiterhin fanden sich signifikante ( $p=0,002$ ) Unterschiede der Diagnosenverteilung innerhalb der Behandlungsgruppen. Unter den 86 Patienten ohne jegliche Chemotherapie wurde anhand der histologischen Untersuchung bei 72 (84%) ein Glioblastom WHO IV°, bei 11 (13%) ein Astrozytom WHO III°, bei einem (1%) ein Oligoastrozytom WHO III° und in zwei (2%) Fällen ein Oligodendrogliom WHO III° diagnostiziert (Tabelle 10 und Abb.8). Untergliedert man die Patientengruppe ohne Chemotherapie noch weiter, findet man das Glioblastom bei Patienten, die ausschließlich eine Operation des Tumors erhielten in 90% und bei denen mit zusätzlicher postoperativer Radiatio in 82% der Fälle.

Weiterhin sind aus Tabelle 10 und Abb.8 die Histologien der 14 Tumoren der Patienten, die mit einem anderen Zytostatikum als Temozolomid therapiert wurden, zu ersehen. Diese zeigten in je zirka 29% der Fälle ein Astrozytom WHO III° sowie ein Glioblastom WHO IV°. In je zirka 21% der Fälle wurden vom Neuropathologen ein Oligoastrozytom WHO III° und ein Oligodendrogliom WHO III° diagnostiziert. Somit waren die Tumordiagnosen unter den Patienten, die ein anderes Zytostatikum als TMZ erhielten, relativ gleich verteilt. Hier machten im Gegensatz zu den anderen Behandlungsgruppen die Gliome WHO III° mit über 70% den größten Anteil unter den hochgradigen Gliomen aus.

Tabelle 10. Verteilung der Tumordiagnosen in den einzelnen Therapiegruppen

Diagnose	Art der Behandlung							
	Temozolomid		andere Chemotherapie		keine Chemotherapie		Gesamtpatientengruppe	
	Anzahl	% von TMZ	Anzahl	% von anderer Chemo	Anzahl	% von keiner Chemo	Anzahl	% von Gesamtgruppe
Astrozytom WHO III°	12	13,6	4	28,6	11	12,8	27	14,3
Oligoastrozytom WHO III°	7	8,0	3	21,4	1	1,2	11	5,9
Oligodendrogliom WHO III°	4	4,5	3	21,4	2	2,3	9	4,8
Glioblastom WHO IV°	65	73,9	4	28,6	72	83,7	141	75,0
Summe	88	100,0	14	100,0	86	100,0	188	100,0

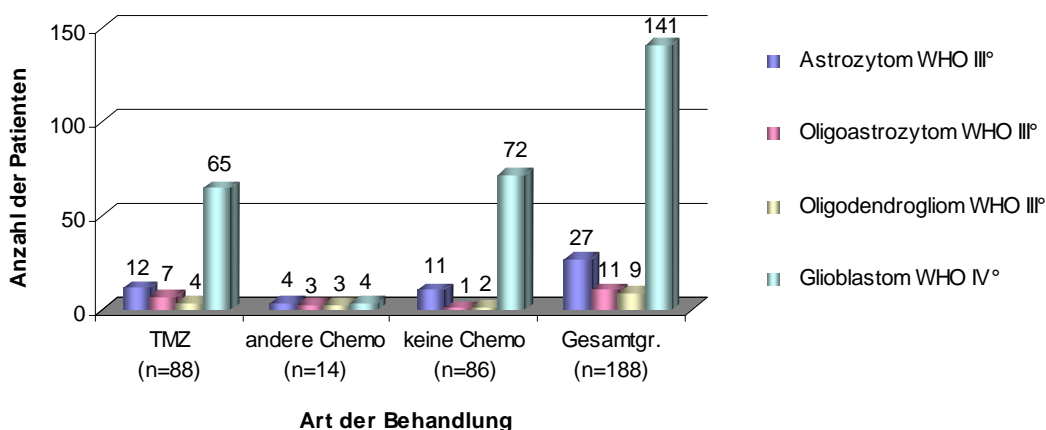


Abb.8. Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Patientengruppen

### 5.2.2 a) Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen

Abb.9 zeigt, dass bei den Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, in der Altersgruppe unter 40 Jahren das Astrozytom WHO III° mit rund 67% den häufigsten Tumor darstellte. Bei den 40- bis 83-jährigen Patienten stand das Glioblastom WHO IV° an erster Stelle der Häufigkeitsstatistik, wobei sein Auftreten mit steigendem Alter stets zunahm und bei Patienten, die älter als 79 Jahre waren, 100% der Tumordiagnosen ausmachte.

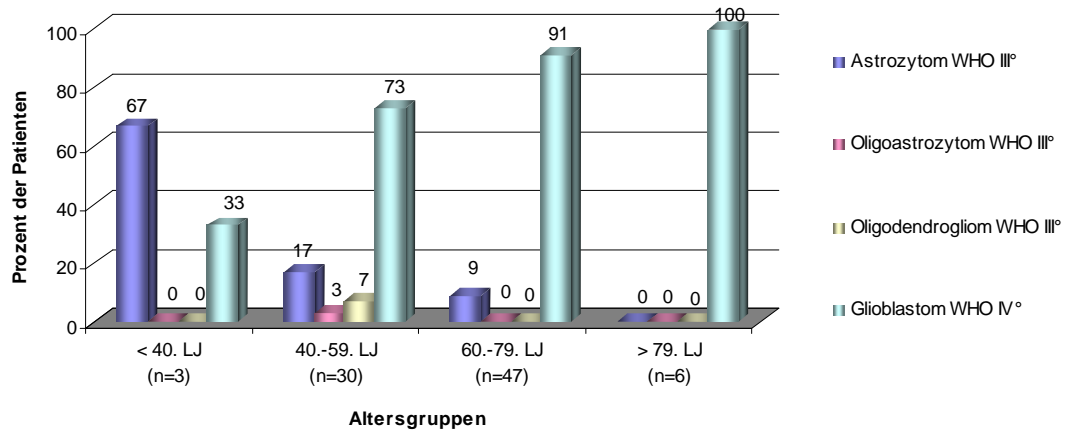


Abb.9. Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen in der Patientengruppe ohne jegliche Chemotherapie (n=86)

In Abb.10 ist zu erkennen, dass bei den Patienten, die ein anderes Zytostatikum als Temozolomid erhielten, in der Altersgruppe unter 40 Jahren die anaplastischen Gliome vom WHO-Grad III die häufigsten Tumorentitäten ausmachten. Sie kamen mit je 33,3% gleich häufig in der Gruppe der unter 40-Jährigen vor. Unter ihnen gab es keinen Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme WHO IV°.

Bei den 40- bis 59-jährigen Patienten stand das Glioblastoma multiforme WHO IV° mit 66% an erster Stelle der Häufigkeitsstatistik. Bei den beiden (100%) Patienten, die älter als 60 Jahre waren und mit anderen Chemotherapeutika als Temozolomid behandelt wurden, lag ein Astrozytom WHO III° vor.

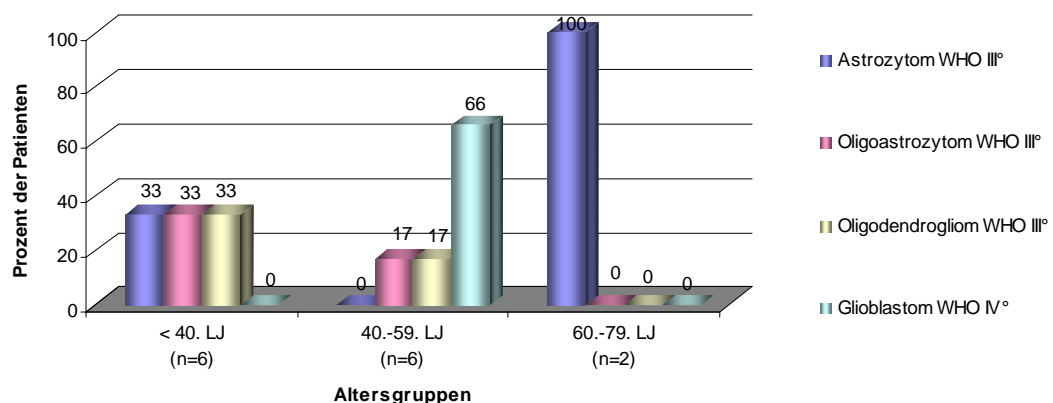


Abb.10. Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen in der Patientengruppe mit einer anderen Chemotherapie als Temozolomid (n=14)

### 5.2.2 b) Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorgruppen

Abb.11 gibt die Altersverteilung innerhalb der Subgruppen der hochgradigen Gliome bei den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben, wieder. Die meisten (46%) Patienten mit einem Astrozytom WHO III° befanden sich zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr. Alle Patienten mit der Diagnose Oligoastrozytom WHO III° und Oligodendrogliom WHO III° waren zwischen 40 und 59 Jahre alt. Der Großteil der Patienten (60%) mit einem Glioblastoma multiforme WHO IV° befand sich im Alter zwischen 60 und 79 Jahren.

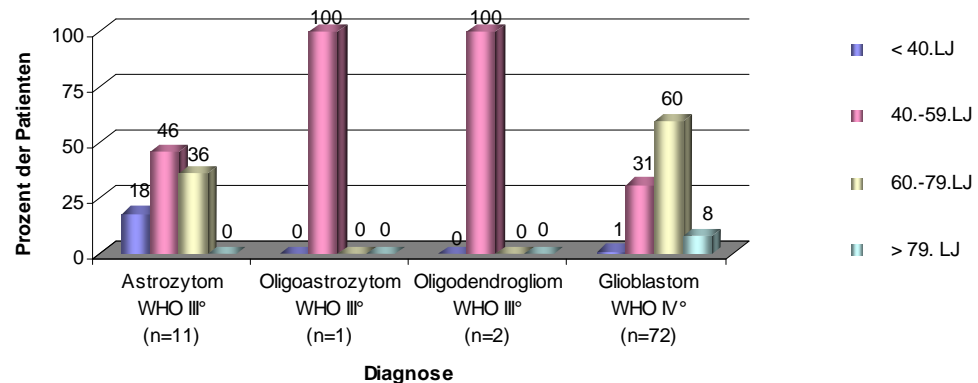


Abb.11. Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorentitäten in der Patientengruppe ohne jegliche Chemotherapie (n=86)

In Abb.12 ist die Altersverteilung innerhalb der Tumorgruppen bei den Patienten, die eine andere Chemotherapie als Temozolomid erhalten haben, dargestellt. Die Hälfte der Patienten mit einem Astrozytom WHO III° waren jünger als 40 Jahre. Die restlichen 50% befanden sich im Alter zwischen dem 60. und 61. Lebensjahr. Der Großteil (67%) der Patienten mit einem Oligoastrozytom WHO III° und Oligodendrogliom WHO III° waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 40 Jahre. Die vier Glioblastompatienten (100%), die mit einem anderen Medikament als Temozolomid zytostatisch therapiert wurden, befanden sich im Alter zwischen 40 und 59 Jahren. Patienten, die älter als 61 Jahre waren, wurden nicht mit einem anderen Zytostatikum behandelt.

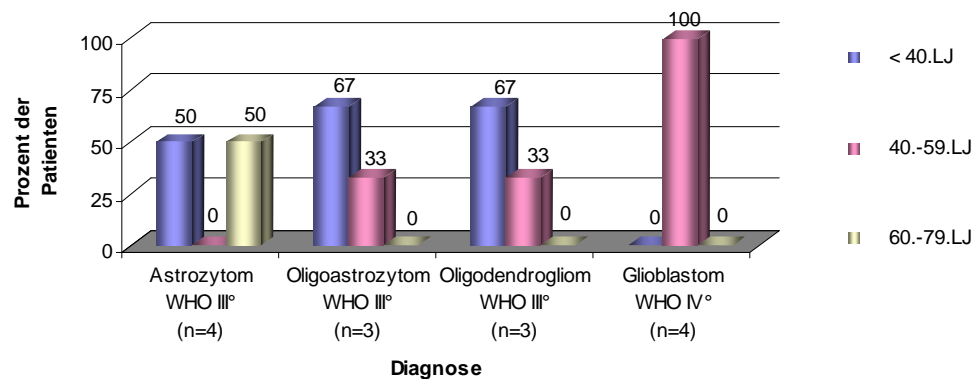


Abb.12. Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorentitäten in der Patientengruppe mit einer anderen Chemotherapie als Temozolomid (n=14)



### 5.2.2 c) Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen

Unter den Patienten, die nicht zytostatisch therapiert wurden, zeigte sich das Glioblastom sowohl bei den Männern mit 77% als auch bei den Frauen mit 97% als häufigste Tumorentität (Abb.13). An zweiter Stelle der Häufigkeitsstatistik der Patienten ohne Chemotherapie stand bei den Männern mit 18% und bei den Frauen mit 3% das Astrozytom WHO III°.

Weiterhin in Abb.13 zu erkennen, stellte unter den Männern, die mit einem anderen Zytostatikum als TMZ behandelt wurden, das Astrozytom WHO III° mit 31% das am häufigsten vorkommende hochgradige Gliom dar. Das Oligoastrozytom WHO III°, das Oligodendrogliom WHO III° und das Glioblastom WHO IV° kamen in dieser Gruppe unter den Männern mit etwa 23% gleich häufig vor. Bei der Frau, die eine andere Chemotherapie als TMZ erhielt, lag als Diagnose ein Glioblastom vor.

Sowohl das Oligoastrozytom WHO III° als auch das Oligodendrogliom WHO III° waren bei den Frauen in beiden Gruppen ohne Temozolomid-Chemotherapie nicht zu finden.

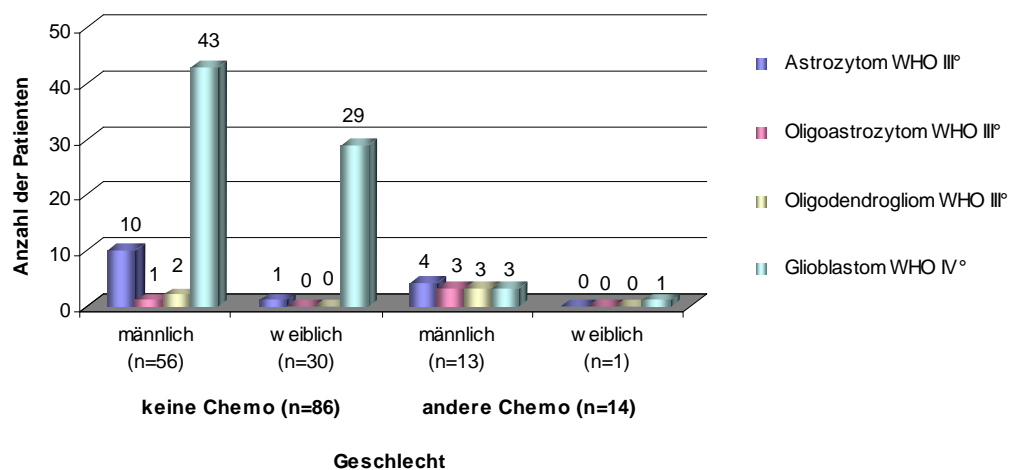


Abb.13. Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen innerhalb der Patientengruppen ohne TMZ-Chemotherapie (n=100)

## 5.3 Charakterisierung der Patientengruppe mit Temozolomid-Therapie

### 5.3.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Wie in Abb.6 zu erkennen ist, handelte es sich bei den 88 Patienten, die eine Chemotherapie mit Temozolomid erhalten haben, um 53 (60%) Männer und 35 (40%) Frauen.

Ihr Durchschnittsalter betrug  $54,2 \pm 1,4$  Jahre. Der Altersmedian lag bei 58,5 Jahren, wobei der jüngste Patient mit Temozolomid-Therapie 16 (Oligodendrogliom WHO III°) und der älteste Patient 79 Jahre alt war (Glioblastoma multiforme WHO IV°).

Fast die Hälfte (47%) der Patienten befand sich bei der Diagnosestellung des hochgradigen Glioms im Alter zwischen 60 und 79 Jahren. Patienten, die jünger als 16 und älter als 80 Jahre waren, wurden in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena nicht mit TMZ behandelt.

### 5.3.2 Diagnosenverteilung

Anhand der histologischen Untersuchung der 88 Tumoren wurde bei 65 (74%) Patienten ein Glioblastoma multiforme WHO IV°, bei 12 (14%) ein anaplastisches Astrozytom WHO III°, bei sieben (8%) ein anaplastisches Oligoastrozytom WHO III° und bei vier (5%) Patienten ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO III° diagnostiziert (Tabelle 10 und Abb.8).

#### 5.3.2 a) Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen

Wie in Abb.14 ersichtlich, stellte das Glioblastom in allen drei Altersgruppen der Patienten mit TMZ-Chemotherapie den am häufigsten vorkommenden Tumor unter den hochgradigen Gliomen dar, wobei die Häufigkeit seines Auftretens mit steigendem Alter ständig zunahm. Die Gliome WHO III° hingegen zeigten eine Abnahme ihrer Häufigkeit mit steigendem Alter.

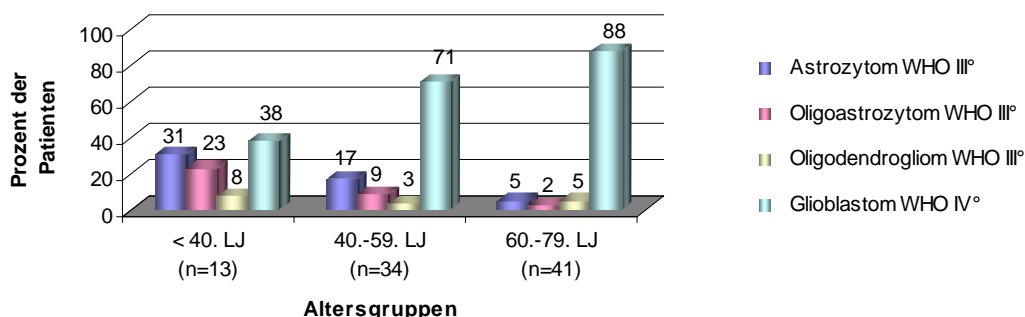


Abb.14. Verteilung der Tumordiagnosen innerhalb der Altersgruppen in der Patientengruppe mit TMZ-Chemotherapie (n=88)

#### 5.3.2 b) Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorguppen

Aus Abb.15 wird ersichtlich, dass sich 50% der Patienten mit einem Astrozytom WHO III° und TMZ-Therapie im Alter von 40 bis 59 Jahren befanden. Je 43% der Patienten mit einem Oligoastrozytom WHO III° waren bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre oder zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr. Die meisten Patienten (50%), bei denen ein Oligodendrogliom WHO III° diagnostiziert wurde, waren zwischen 60 und 79 Jahre alt. Auch der Großteil der Patienten (47%) mit einem Glioblastom befand sich im Alter zwischen 60 und 79 Jahren.

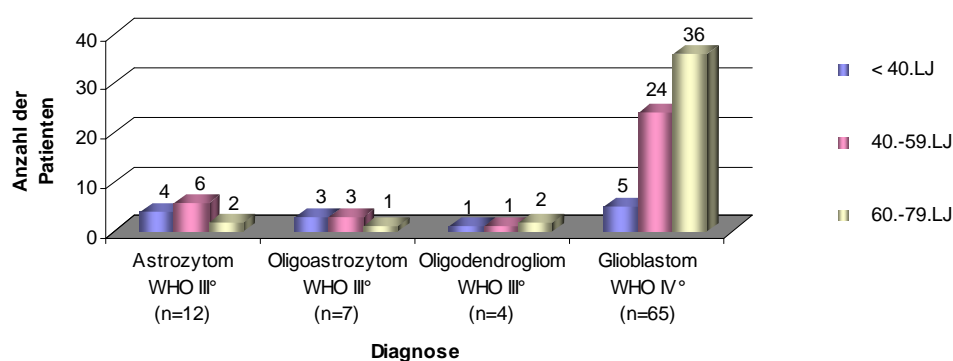


Abb.15. Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Tumorentitäten in der Patientengruppe mit TMZ-Chemotherapie (n=88)

### 5.3.2 c) Verteilung der Tumordiagnosen bei Männern und Frauen

Unter den Patienten, die eine Chemotherapie mit TMZ erhielten, zeigte sich das Glioblastom sowohl bei den Männern mit 72% als auch bei Frauen mit 77% als häufigste Tumorentität. An zweiter Stelle der Häufigkeitsstatistik der Männer mit Temozolomid-Therapie stand das Astrozytom WHO III° mit 19%. Bei den Frauen hingegen machten das Oligoastrozytom WHO III° und das Oligodendrogliom WHO III° mit 9% den zweithäufigsten Tumor aus. Bei ihnen stand das Astrozytom WHO III° mit 6% an letzter Stelle der Häufigkeitsstatistik.

### 5.3.3 Begleiterkrankungen

Da das Überleben der Patienten, die eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, nicht nur von der Diagnose des hochgradigen Glioms WHO III° oder IV°, sondern auch von ihren Begleiterkrankungen abhängig war, sind diese im Folgenden dargestellt. Tabelle 11 zeigt, dass der Nikotinabusus mit 26% unter den Suchterkrankungen am häufigsten auftrat. Unter den Allgemeinerkrankungen machten die arterielle Hypertonie mit 39% und das Übergewicht mit 44% den größten Anteil aus.

Tabelle 11. Überblick der Begleiterkrankungen

Suchterkrankungen	Anzahl	Prozent
Alkoholabusus	5	5,7
Nikotinabusus	23	<b>26,1</b>
Drogenabusus	0	0,0
Allgemeinerkrankungen		
Arterielle Hypertonie	34	<b>38,6</b>
KHK	5	5,7
Adipositas		
BMI 25-29,9 = Übergewicht	39	<b>44,3</b>
BMI 20-24,9 = Normalgewicht	26	29,5
BMI 30-34,9 = Adipositas Grad 1	21	23,9
BMI 35-40 = Adipositas Grad 2	2	2,3
Diabetes mellitus	11	12,5
Hyperthyreose	13	14,8
Gesamt	88	100,0

Bei dem Großteil der 88 Patienten wurden bereits vor der Exstirpation des hochgradigen Glioms WHO III° oder IV° eine oder mehrere vorangehende Operationen nicht-maligner Erkrankungen, die in Tabelle 12 dargestellt sind, durchgeführt.

Tabelle 12. Anzahl der vorbestandenen Operationen

Anzahl vorheriger Operationen	Anzahl	Prozent
keine Vor-OPs	22	25,0
1 Vor-OP	33	<b>37,5</b>
2 Vor-OPs	16	18,2
3 Vor-OPs	9	10,2
>3 Vor-OPs	8	9,1
Gesamt	88	100,0

### 5.3.4 Tumorerkrankungen

Von den 88 Patienten, die mit Temozolomid behandelt wurden, besaßen 15 (17%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des hochgradigen Glioms WHO III° oder IV° einen Zweittumor, wobei alle 15 (100%) Zweittumoren benigne Tumoren darstellten. Wie Tabelle 13 zeigt, trat unter diesen die Struma mit 73% am häufigsten auf.

Tabelle 13. Art und Lokalisation des Zweittumors

Art des Tumors	Lokalisation	Anzahl	Prozent
Struma	cervikal	11	73,3
Meningeom	intrakraniell	3	20,0
Fibroadenom der Mamma	thorakal	1	6,7
Summe	Summe	15	100,0

20 (23%) der 88 Patienten litten bereits vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung des hochgradigen Glioms WHO III° oder IV° an einer anderen Tumorerkrankung. Bei 15 (75%) der 20 vorbestandenen Tumoren handelte es sich um benigne, bei fünf (25%) um maligne Geschwülste (Tabelle 14).

Aus diesem Grund erhielt einer der Patienten mit Temozolomid-Therapie schon vor der Diagnosestellung des Glioms eine Chemotherapie. Diese erfolgte mit Cisplatin und Etoposid zur Behandlung eines Seminoms. Ein anderer Patient wurde bereits vor der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion des hochgradigen Glioms mit einer Dosis von 66,6 Gy aufgrund eines Prostata-Karzinoms im Bereich der Prostata bestrahlt. Bei 19 (95%) der 20 Patienten fand eine vorangehende Tumorexstirpation des vorbestandenen Tumors statt.

Tabelle 14. Art, Lokalisation und Dignität der vorbestandenen Tumoren

Art des Tumors	Anzahl	Lokalisation	Anzahl	Prozent
Myome	3	genital	6	30,0
<b>Prostata-und Blasen-Karzinom*</b>	1			
<b>Prostata-Karzinom*</b>	1			
<b>Seminom*</b>	1			
Darmpolyp	4	abdominal	6	30,0
<b>Caecum-Adeno-Karzinom*</b>	1			
Lipom	1			
Struma	4	cervikal	4	20,0
Naevus-Zell-Naevus und Atherom der Haut	1	Extremitäten	2	10,0
Weichteiltumor am Hüft- und Sprunggelenk	1			
Neurinom	1	intraspinal	1	5,0
<b>Mamma-Karzinom*</b>	1	thorakal	1	5,0
Gesamt	20	Gesamt	20	100,0

Dignität der vorbestandenen Tumoren:

**\* 5 (25%) maligne Tumoren**

15 (75%) benigne Tumoren

### 5.3.5 Präoperative Symptomatik

#### 5.3.5 a) Dauer der Tumorsymptomatik

Aufgrund des schnellen Wachstums der hochgradigen Gliome WHO III° und IV° zeigte der Großteil der Patienten, die mit Temozolomid chemotherapeutisch behandelt wurden, nur eine kurze Anamnesedauer. Wie in Tabelle 15 und Abb.16 zu sehen ist, bestand die Tumorsymptomatik bei 65 (74%) der 88 Patienten nicht länger als vier Wochen vor dessen Diagnosestellung.

Tabelle 15. Anamnesedauer innerhalb der einzelnen Tumorguppen

Anamnese- dauer	Tumordiagnose								Gesamt- patienten- gruppe mit TMZ	
	Astrozytom WHO III°		Oligoastro- zytom WHO III°		Oligodendro- gliom WHO III°		Glioblastom WHO IV°			
	Anzahl	% von AA	Anzahl	% von AOA	Anzahl	% von AO	Anzahl	% von GBM	Anzahl	% von Gesamtgr.
plötzlich/ < 1 Woche	4	33,3	1	14,3	1	25,0	11	16,9	17	19,3
1 - 4 Wochen	3	25,0	1	14,3	2	50,0	42	64,6	48	54,5
5 Wochen - 2 Monate	3	25,0	2	28,6	1	25,0	9	13,8	15	17,0
3 - 6 Monate	2	16,7	1	14,3	0	0,0	2	3,2	5	5,8
> 6 Monate	0	0,0	2	28,6	0	0,0	1	1,5	3	3,4
Gesamt	12	100,0	7	100,0	4	100,0	65	100,0	88	100,0

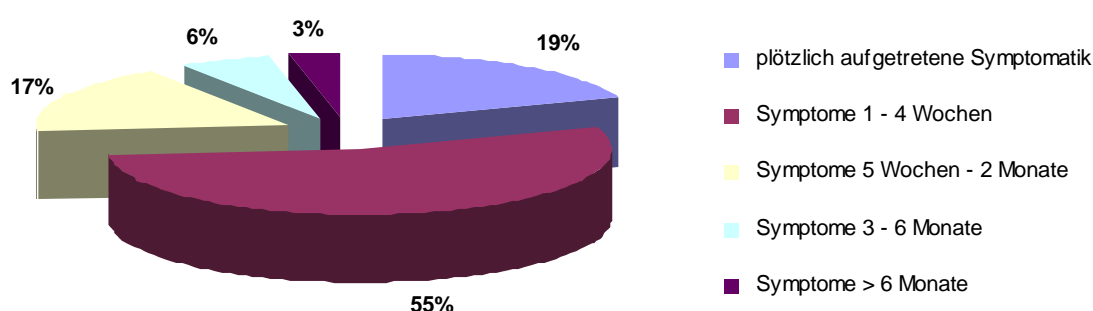


Abb.16. Dauer der Tumorsymptomatik innerhalb der Patientengruppe mit TMZ-Therapie (n=88)

Bei 82% der Patienten mit der Diagnose eines Glioblastoma multiforme WHO IV° traten die ersten Beschwerden erst in den letzten vier Wochen vor der Diagnosestellung des Tumors auf. Auch bei dem Großteil der Patienten mit einem Astrozytom WHO III° (58%) und einem Oligodendrogliom WHO III° (75%) lag das Auftreten der ersten Tumorsymptome nicht länger als vier Wochen zurück. Bei 71% der Patienten, bei denen ein Oligoastrozytom WHO III° diagnostiziert wurde, dauerte die Tumorsymptomatik hingegen fünf Wochen bis sechs Monate.

### 5.3.5 b) Art der präoperativen Tumorsymptomatik

Hirndrucksymptome zeigten sich bei 53 (60%) Patienten, wobei die Kopfschmerzen mit 59% an erster Stelle der Häufigkeitsstatistik der Hirndruckzeichen standen. 27 (31%) Patienten klagten zusätzlich über Übelkeit und 21 (24%) über Erbrechen.

Ein Teil der Patienten (39%) fiel durch neu aufgetretene epileptische Anfälle auf.

Wie in Abb.17 dargestellt ist, kam es bei 14 (16%) Patienten zu einem einzigen präoperativen symptomatischen Anfall. 20 (23%) Patienten hingegen wiesen eine Tumorepilepsie mit mehreren Krampfanfällen auf. Bei 54 (61%) Patienten zeigte sich keine symptomatische Epilepsie.

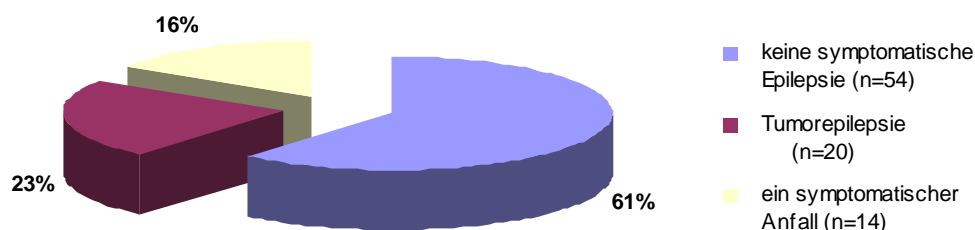


Abb.17. Inzidenz der präoperativen epileptischen Anfälle innerhalb der Patientengruppe mit TMZ-Therapie (n=88)

79 (90%) der 88 Patienten, die eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, wiesen neurologische Defizite auf. Unter den neurologischen Defiziten, die mit Hilfe einer ausführlichen neurologischen Untersuchung erfasst wurden, stand das Auftreten von fokalen neurologischen Defiziten bei 65 (74%) der 88 Patienten im Vordergrund.

Bei 62 (71%) Patienten konnte man psychische Störungen, wie Bewusstseins- oder Orientierungsstörungen, finden. Neuropsychologische Defizite zeigten sich in 42% der Fälle.

Unter den fokalen neurologischen Defiziten trat die Hemiparese mit 47% am häufigsten auf. Weiterhin zeigten 44% der Patienten Hirnnervendefizite, wie zum Beispiel eine Facialisparesie oder eine homonyme Hemianopsie. Während der neurologischen Untersuchung der Patienten fanden sich außerdem Koordinationsstörungen und Kleinhirnzeichen mit 43%, wobei unter diesen am häufigsten Schwindel, Dysmetrien und Dysdiadochokinesen auftraten.

Unter den psychischen Störungen präsentierte sich meist eine Wesensveränderung mit Lustlosigkeit, Distanzlosigkeit oder Aggressivität, die mit 53% bei mehr als der Hälfte der Tumorpatienten auffiel. In solchen Fällen spielte bei der Anamneseerhebung vor allem die Fremdanamnese eine große Rolle. Weiterhin traten Konzentrationsstörungen und Verlangsamungen bei mehr als 40% der Patienten auf. Unter den neuropsychologischen Defiziten war die amnestische Aphasie mit 28% am häufigsten zu finden. Bei 24% der Patienten lag eine motorische und bei 19% eine sensorische Aphasie vor. Eine Übersicht über alle prä- und postoperativ erfassten Symptome gibt Tabelle 16.

Tabelle 16. Übersicht über die präoperative und postoperative Symptomatik der Patienten mit TMZ-Chemotherapie (n=88)

Symptomatik	präoperativ		postoperativ	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>Hirndruckzeichen</b>	53	<b>60,2</b>	36	<b>40,9</b>
Kopfschmerzen	52	<b>59,1</b>	32	36,4
Übelkeit	27	30,7	13	14,8
Erbrechen	21	23,9	10	11,4
<b>symptomatische Epilepsie</b>	34	38,6	51	<b>58,0</b>
ein präoperativer symptomatischer Anfall	14	15,9		
Tumorepilepsie	20	22,7		
<b>Neurologisches Defizit</b>	79	<b>89,8</b>	71	<b>80,7</b>
<b>Psychische Störung</b>	62	<b>70,5</b>	54	<b>61,4</b>
Bewusstseinsstörung: Somnolenz	2	2,3	1	1,1
Orientierungsstörung: Teilorientiertheit	11	12,5	16	18,2
Desorientiertheit	2	2,3	1	1,1
Konzentrationsstörung	36	<b>40,9</b>	31	35,2
Verlangsamung	38	<b>43,2</b>	35	39,8
Wesensänderung	47	<b>53,4</b>	43	<b>49,9</b>
<b>Neuropsychologisches Defizit</b>	37	<b>42,0</b>	33	37,5
Aphasie: motorisch	21	23,9	17	19,3
sensorisch	17	19,3	12	13,6
amnestisch	25	28,4	19	21,6
Apraxie	7	8,0	7	8,0
Neglect	11	12,5	13	14,8
<b>Fokales neurologisches Defizit</b>	65	<b>73,9</b>	50	<b>56,8</b>
<i>periphere Paresen</i>	41	<b>46,6</b>	34	38,6
Monoparese	0	0,0	0	0,0
Hemiparese	41	<b>46,6</b>	34	38,6
Hemiparese rechts	22	25,0	17	19,3
Hemiparese links	19	21,6	17	19,3
<i>Plegie</i>	0	0,0	1	1,1
<i>Sensibilitätsstörung</i>	21	23,9	12	13,6
Hypästhesie	18	20,5	11	12,5
Parästhesie	8	9,1	5	5,7
<i>Hirnnervendefizit</i>	39	<b>44,3</b>	32	36,4
Facialisparese	23	26,1	16	18,2
Homonyme Hemianopsie	16	18,2	16	18,2
Trigeminussensibilitätsstörung	4	4,5	2	2,3
<i>Kleinhirnzeichen/ Koordinationsstörung</i>	38	<b>43,2</b>	20	22,7
Schwindel	24	27,3	11	12,5
Dysmetrie	14	15,9	10	11,4
Dysdiadochokinese	12	13,6	9	10,2
Ataxie	8	9,1	8	9,1
Störung der Okulomotorik	6	6,8	3	3,4
Dysarthrie	4	4,5	3	3,4
<i>Reflexanomalien</i>	25	28,4	15	17,0
Hyperreflexie	25	28,4	15	17,0
Hyperreflexie rechts	13	14,8	6	6,8
Hyperreflexie links	12	13,6	9	10,2
Pyramidenbahnzeichen (PBZ) positiv	11	12,5	6	6,8
positives PBZ rechts	6	6,8	2	2,3
positives PBZ links	5	5,7	4	4,5
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

fett gedruckt: Vorkommen der Symptome bei > 40% der Patienten

In Tabelle 17 ist die Tumorsymptomatik der verschiedenen hochgradigen Gliome dargestellt.

Tabelle 17. präoperative Symptomatik in Abhängigkeit von der Tumordiagnose innerhalb der Patientengruppe mit TMZ-Therapie (n=88)

präoperative Symptome	Tumordiagnose								Gesamt-patienten-gruppe mit TMZ	
	Astrozytom WHO III°		Oligoastro-zytom WHO III°		Oligodendro-gliom WHO III°		Glioblastom WHO IV°			
	Anzahl	% von AA	Anzahl	% von AOA	Anzahl	% von AO	Anzahl	% von GBM	Anzahl	% von Gesamtgr.
Hirndruck-symptomatik	6	50,0	4	57,1	3	75,0	40	61,5	53	60,2
Kopfschmerzen	6	50,0	4	57,1	3	75,0	39	60,0	52	59,1
Übelkeit	3	25,0	2	28,6	1	25,0	21	32,3	27	30,7
Erbrechen	2	16,7	2	28,6	1	25,0	16	24,6	21	23,9
Neurologische Defizite	8	66,7	4	57,1	4	100,0	63	96,9	79	89,8
psychisch	7	58,3	4	57,1	4	100,0	47	72,3	62	70,5
neuropsycholog.	2	16,7	3	42,9	2	50,0	30	46,2	37	42,0
fokal neurolog.	6	50,0	4	57,1	0	0,0	55	84,6	65	73,9
symptomatische Epilepsie	8	66,7	5	71,4	1	25,0	20	30,8	34	38,6
ein epilept. Anfall	3	25,0	1	14,3	0	0,0	10	15,4	14	15,9
Tumorepilepsie	5	41,7	4	57,1	1	25,0	10	15,4	20	22,7
Summe	12	100,0	7	100,0	4	100,0	65	100,0	88	100,0

### 5.3.5 c) präoperativer Karnofsky-Index (KPS)

80 (91%) der 88 Patienten, die im späteren Behandlungsverlauf eine Chemotherapie mit Temozolomid erhielten, befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem guten Allgemeinzustand, da 35 (40%) Patienten einen Karnofsky-Index von 80 und 45 (51%) von 90 Prozent aufwiesen. In nur acht (9%) Fällen lag ein KPS von weniger als 80 Prozent vor (Abb.18). Keiner der Patienten erreichte präoperativ einen Karnofsky-Index von 100%.

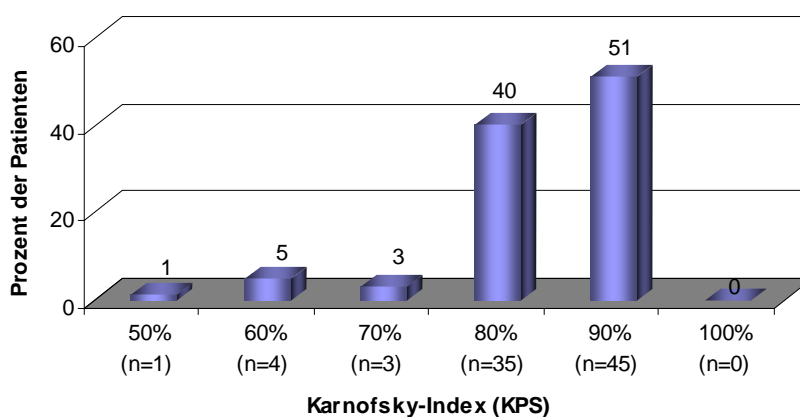


Abb.18. Inzidenz der präoperativen Karnofsky-Indizes innerhalb der Patientengruppe mit Temozolomid-Therapie (n=88)



Von den 23 Patienten mit einem Gliom WHO III° wies präoperativ keiner einen Karnofsky-Index (KPS) kleiner als 80 Prozent auf. In allen 23 Fällen wurde ein KPS von 80 bis 90 Prozent erreicht. Wie in Tabelle 18 und Abb.19 zu erkennen, zeigten unter den Patienten mit einem Astrozytom WHO III° und Oligodendrogliom WHO III° zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 25% einen KPS von 80 und 75% von 90 Prozent. Eine ähnliche Verteilung fand sich bei den Patienten mit einem Oligoastrozytom WHO III°, wobei hier in einem (14%) Fall ein KPS von 80 und in sechs (86%) von sieben Fällen ein KPS von 90 Prozent vorlag.

Die Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme WHO IV° wiesen ein größeres Verteilungsspektrum des präoperativen Karnofsky-Index, der von 50 bis 90 Prozent reichte, auf. Auch in dieser Gruppe war der Großteil der Patienten in einem guten Allgemeinzustand, wobei 30 (46%) Patienten eine Prozentzahl von 80 und 27 (42%) von 90 erreichten. Nur 12% der Patienten mit einem Glioblastom hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Karnofsky-Index von 70 Prozent und weniger.

Die Verteilungsunterschiede der präoperativen Karnofsky-Indizes innerhalb der vier Subgruppen der hochgradigen Gliome waren statistisch nicht signifikant ( $p=0,607$ ). Bei der Betrachtung der Karnofsky-Indizes in Abhängigkeit vom WHO-Grad zeigten sich jedoch signifikante ( $p=0,043$ ) Unterschiede, wobei sich Patienten mit einem Gliom WHO III° präoperativ in einem besseren Allgemeinzustand befanden als Glioblastompatienten.

Tabelle 18. Inzidenz der präoperativen Karnofsky-Indizes innerhalb der Tumorgruppen

Karnofsky-Index (KPS) präoperativ	Tumordiagnose								Gesamt-patienten-gruppe mit TMZ	
	Astrozytom WHO III°		Oligoastro-zytom WHO III°		Oligodendro-gliom WHO III°		Glioblastom WHO IV°			
	Anzahl	% von AA	Anzahl	% von AOA	Anzahl	% von AO	Anzahl	% von GBM	Anzahl	% von Gesamtgr.
50%	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	1	1,1
60%	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	6,2	4	4,5
70%	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,6	3	3,4
80%	3	25,0	1	14,3	1	25,0	30	46,2	35	39,9
90%	9	75,0	6	85,7	3	75,0	27	41,5	45	51,1
Gesamt	12	100,0	7	100,0	4	100,0	65	100,0	88	100,0

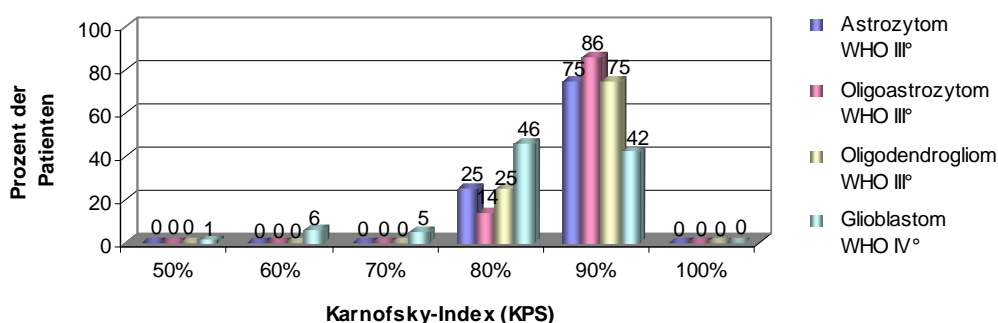


Abb.19. Inzidenz der präoperativen Karnofsky-Indizes innerhalb der Tumorgruppen bei den Patienten mit TMZ-Therapie (n=88)

### 5.3.6 Präoperative Diagnostik

Bei den Patienten mit Verdacht auf einen Hirntumor wurde eine neuroradiologische Bildgebung veranlasst. Bei allen 88 (100%) Patienten wurde zur Diagnostik des hochgradigen Glioms ein MRT, welches die Methode der Wahl zur Hirntumordiagnostik darstellt, durchgeführt. Zusätzlich zum MRT erhielten 69 (78%) der 88 Patienten ein CT.

Zu den ergänzenden bildgebenden Methoden gehörten das PET, das SPECT, die Angiographie und das fMRT. Präoperativ wurden kein SPECT und kein fMRT durchgeführt. 52 (59%) Patienten erhielten präoperative diagnostische Untersuchungen, die nicht in das Standardprogramm der Hirntumordiagnostik fallen. Diese sind in Abb.20 dargestellt.

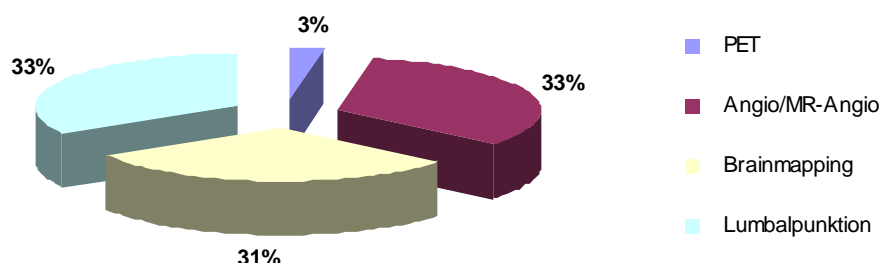


Abb.20. Inzidenz der präoperativen diagnostischen Untersuchungen, die bei den Patienten mit TMZ-Therapie zusätzlich zum Standardprogramm (MRT und CT) durchgeführt wurden (n=88)

Unter ihnen wurden sowohl Lumbalpunktionen, zum Ausschluss einer entzündlichen Genese, als auch angiographische Untersuchungen mit jeweils 33% am häufigsten durchgeführt.

Bei 74 (84%) der 88 Patienten wurde ein präoperatives EEG erstellt, welches zur Feststellung von Herdbefunden und eventuell vorhandenen Krampfpotentialen diente. 14 (16%) der 88 Patienten hingegen erhielten kein EEG. Die Ergebnisse der EEG-Untersuchungen sind in Tabelle 19 dargestellt. Sie zeigten bei rund 57% der Patienten das Vorliegen eines Herdbefundes und bei 26% das Auftreten von Krampfpotentialen. Bei acht (9%) der 74 Patienten, bei denen ein präoperatives EEG erstellt wurde, lagen keine EEG-Befunde vor.

Tabelle 19. Befunde der präoperativen EEG-Untersuchungen

	Herdbefund		Krampfpotential	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ja	50	<b>56,8</b>	23	26,1
nein	16	18,2	43	<b>48,9</b>
kein EEG	14	15,9	14	15,9
kein Befund	8	9,1	8	9,1
Summe	88	100,0	88	100,0

### 5.3.7 Tumorlokalisation und Art der Tumordarstellung im MRT

#### 5.3.7 a) Lokalisation der Gliome WHO III° und IV°

Das hochgradige Gliom WHO III° oder IV° war bei 47 (53%) der 88 Patienten in der rechten Hemisphäre, bei 41 (47%) Patienten in der linken Hirnhemisphäre lokalisiert.

In 38% der Fälle waren zwei Hirnlappen, in 22% mehr als zwei Hirnlappen vom Tumorbefall betroffen. Bei 17 (19%) Patienten befiel das Gliom nur den Temporal-, bei zehn (11%) den Frontal-, bei fünf (6%) den Parietal- und bei vier (5%) den Okzipitallappen (Abb.21).

In Tabelle 20 ist die Lokalisation der unterschiedlichen Tumorentitäten dargestellt.

Tabelle 20. Lokalisation der Gliome WHO III° und IV° innerhalb der Hirnlappen

Tumor- lokalisation	Tumordiagnose								Gesamt- patienten- gruppe mit TMZ	
	Astrozytom WHO III°		Oligoastro- zytom WHO III°		Oligodendro- gliom WHO III°		Glioblastom WHO IV°			
	Anzahl	% von AA	Anzahl	% von AOA	Anzahl	% von AO	Anzahl	% von GBM	Anzahl	% von Gesamtgr.
frontal	0	0,0	0	0,0	1	25,0	9	13,8	10	11,4
parietal	1	8,3	0	0,0	0	0,0	4	6,2	5	5,7
okzipital	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	6,2	4	4,5
temporal	2	16,7	1	14,2	1	25,0	13	20,0	17	19,3
zwei Hirnlappen	4	33,3	3	42,9	1	25,0	25	38,5	33	37,5
multilokulär	5	41,7	3	42,9	1	25,0	10	15,3	19	21,6
Summe	12	100,0	7	100,0	4	100,0	65	100,0	88	100,0

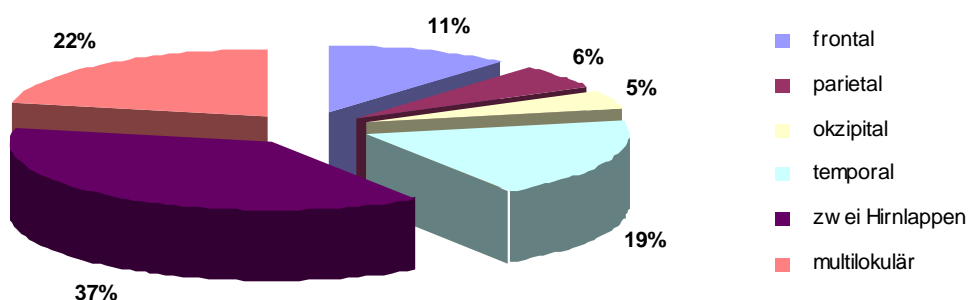


Abb.21. Lokalisation des Tumors in den einzelnen Hirnlappen innerhalb der Patientengruppe mit TMZ-Therapie (n=88)

Aus Tabelle 20 ist ersichtlich, dass die hochgradigen Gliome WHO III° und IV° meist mehrere Hirnlappen befallen.

Wie in Tabelle 21 dargestellt, war insgesamt am häufigsten der Temporallappen mit 50% vom Tumorbefall betroffen. Aber auch im Parietallappen waren die Gliome WHO III° und IV° in 48% der Fälle lokalisiert. Am seltensten betroffen war der Okzipitallappen mit 25%.

Tabelle 21. Beteiligung der einzelnen Hirnlappen

Diagnose	Hirnlappen								
	Temporal-lappen		Parietal-lappen		Frontal-lappen		Okzipital-lappen		Summe
	Anzahl	% von Diagnose	Anzahl	% von Diagnose	Anzahl	% von Diagnose	Anzahl	% von Diagnose	
Astrozytom WHO III°	7	58,3	6	50,0	4	33,3	2	16,7	12
Oligoastrozytom WHO III°	5	71,4	5	71,4	4	57,1	2	28,6	7
Oligodendrogliom WHO III°	3	75,0	1	25,0	1	25,0	1	25,0	4
Glioblastom WHO IV°	29	44,6	30	46,2	19	29,2	15	23,1	65
Gesamtpatienten-gruppe	44	50,0	42	47,7	28	31,8	20	25,0	88

Wie in Tabelle 21 und Abb.22 zu erkennen, zeigten sowohl das Astrozytom WHO III° mit 58% als auch das Oligodendrogliom WHO III° mit 75% am häufigsten eine Beteiligung des Temporallappens. Beim Oligoastrozytom WHO III° waren der Temporal- und der Parietallappen mit 71% gleich häufig vom Tumorbefall betroffen. Das Glioblastoma multiforme WHO IV° zeigte mit 46% den häufigsten Mitbefall des Parietallappens.

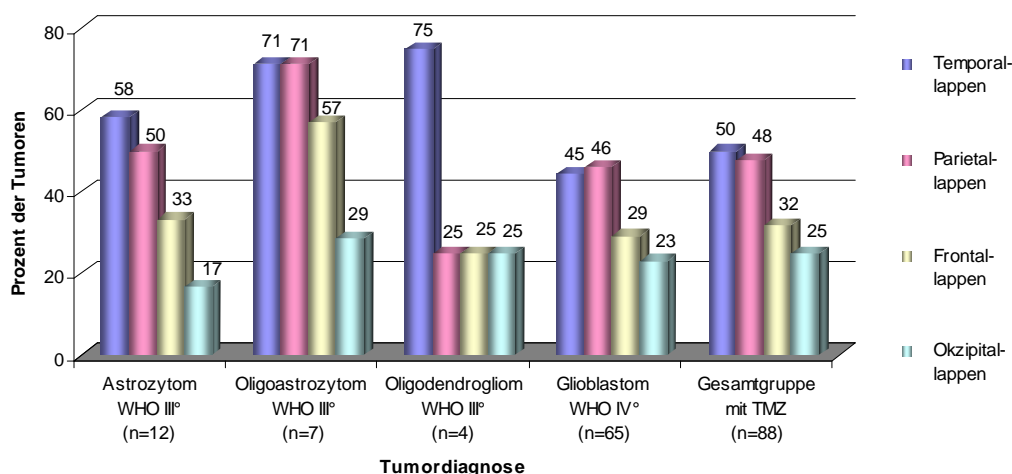


Abb.22. Beteiligung der einzelnen Hirnlappen innerhalb der Tumorgruppen bei den Patienten mit TMZ-Therapie (n=88)

Bei zirka 60% der Patienten war der Tumor in mehreren Hirnregionen lokalisiert, wobei Tabelle 22 die Beteiligung der einzelnen Hirnlappen aufzeigt.

Tabelle 22. Beteiligung der Hirnlappen bei multilokulären Tumoren

Mehrere Hirnregionen mit ...	Anzahl	Prozent
... temporaler Beteiligung	27	30,7
... parietaler Beteiligung	37	42,1
... frontaler Beteiligung	18	20,5
... okzipitaler Beteiligung	16	18,2

### 5.3.7 b) Darstellung der Gliome WHO III° und IV° im MRT

Wie in Tabelle 23 dargestellt ist, zeigte sich bei 94% der hochgradigen Gliome eine Kontrastmittelanreicherung. In 99% der Fälle hatte sich ein perifokales Ödem um den Tumor gebildet und in 63% führte das Wachstum der Gliome WHO III° und IV° zu einer Mittellinienverlagerung. Ein Hydrozephalus zeigte sich bei sechs (7%) Patienten, wobei in fünf Fällen ein Glioblastom WHO IV° und bei einem Patienten ein Astrozytom WHO III° als Diagnose vorlagen. Bei vier (5%) der 88 Patienten war eine obere Einklemmung in der Bildgebung zu finden. Eine Begleitsyringomyelie lag hingegen nur bei einem einzigen Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme WHO IV° vor.

Tabelle 23. Ergebnisse der präoperativ durchgeführten Magnetresonanztomographie (MRT)

MRT-Befund		Tumordiagnose										Gesamt-patienten-gruppe mit TMZ				
		Astrozytom WHO III°			Oligoastro-zytom WHO III°		Oligodendro-gliom WHO III°		Glioblastom WHO IV°							
		n	% von AA		n	% von AOA		n	% von AO		n	% von GBM		n	% von Gesamtgr.	
Kontrastmittel-anreicherung	gering	6	50,0	66,7	6	85,7	100,0	3	75,0	100,0	3	4,6	98,5	18	20,5	94,3
	kräftig	2	16,7		1	14,3		1	25,0		61	93,8		65	73,9	
perifokales Ödem		12	100,0		6	85,7		4	100,0		65	100,0		87	98,9	
Mittellinienverlagerung		7	58,3		5	71,4		2	50,0		41	63,1		55	62,5	
Hydrocephalus		1	8,3		0	0,0		0	0,0		5	7,7		6	6,8	
Einklemmung		1	8,3		1	14,3		0	0,0		2	3,1		4	4,5	
Begleitsyringomyelie		0	0,0		0	0,0		0	0,0		1	1,5		1	1,1	
Summe		12	100,0		7	100,0		4	100,0		65	100,0		88	100,0	

### 5.3.7 c) Art der Kontrastmittelanreicherung

Weiterhin in Tabelle 23 ersichtlich, zeigten sich im MRT mit Kontrastmittel signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Art der KM-Anreicherung der hochgradigen Gliome in Abhängigkeit von der Tumordiagnose. Die Hälfte (50%) der Astrozytome WHO III° wies eine diskrete KM-Anreicherung auf. 33% reicherten hingegen kein KM an und 17% zeigten ein kräftiges KM-Enhancement. Auch der Großteil (86%) der Oligoastrozytome WHO III° zeigte eine geringe, inhomogene KM-Aufnahme. Bei 14% ließ sich eine stärkere Anfärbung des Tumors feststellen. Wie die anaplastischen Astrozytome und Oligoastrozytome reicherte auch die Mehrzahl (75%) der Oligodendrogliome WHO III° schwach KM an. Nur bei 25% zeigte sich eine kräftige und homogene Anfärbung dieses Glioms.

Im Gegensatz zu den Gliomen WHO III° war bei 94% der Glioblastome ein deutliches, inhomogenes, polyzyklisches oder girlandenförmiges KM-Enhancement zu erkennen. Dieses war hingegen bei nur 5% der Glioblastome WHO IV° gering ausgebildet.

## 5.4 Tumorexstirpation

### 5.4.1 Tumorexstirpation der Gesamtpatientengruppe

Wie in Abb.23 dargestellt, schwankte die Anzahl der erstmalig in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena durchgeführten Tumorexstirpationen bei Patienten mit der Diagnose eines hochgradigen Glioms WHO III° oder IV° in den Jahren von 1995 bis 2005 zwischen vier und 39 Operationen pro Jahr.

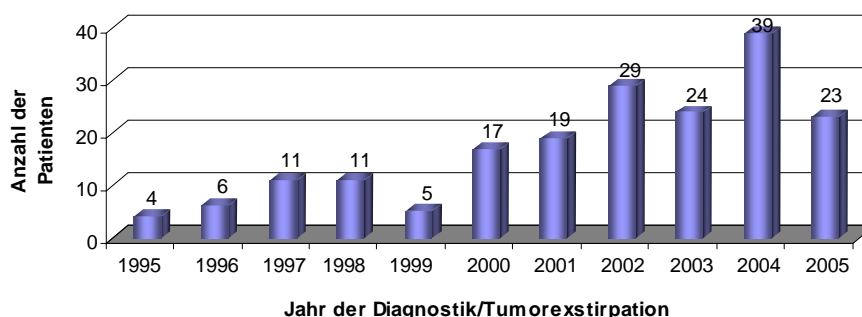


Abb.23. Anzahl der pro Jahr erstmalig an einem Gliom WHO III° oder IV° operierten Patienten

Bei allen 188 Patienten erfolgte zunächst die maximal mögliche Entfernung des Tumors. Wie in Abb.24 erkennbar, erhielten 32 (17%) von ihnen eine stereotaktisch geführte Serienbiopsie zur Diagnosesicherung, 99 (53%) eine subtotale Exstirpation des Glioms und bei 57 (30%) konnte der Tumor makroskopisch vollständig entfernt werden.

### 5.4.2 Tumorexstirpation der Patienten ohne Temozolomid-Therapie

Wie in Abb.24 weiterhin ersichtlich ist, erfolgte in der Patientengruppe, die nicht zytostatisch therapiert wurde, bei 21 (24%) der 86 Patienten eine stereotaktische Biopsie, bei 41 (48%) eine Subtotalexstirpation und bei 24 (28%) die makroskopisch totale Entfernung des Glioms. Unterteilt man die Gruppe ohne Chemotherapie weiter, wird deutlich, dass die subtotale Tumorentfernung sowohl unter den Patienten, die ausschließlich eine Operation erhielten (50%), als auch in der Gruppe mit einer postoperativen Radiatio (47%) die am häufigsten angewendete OP-Methode darstellte. Die stereotaktische Biopsie wurde unter den Patienten, die nur eine Operation erhielten, mit 40% am häufigsten durchgeführt.

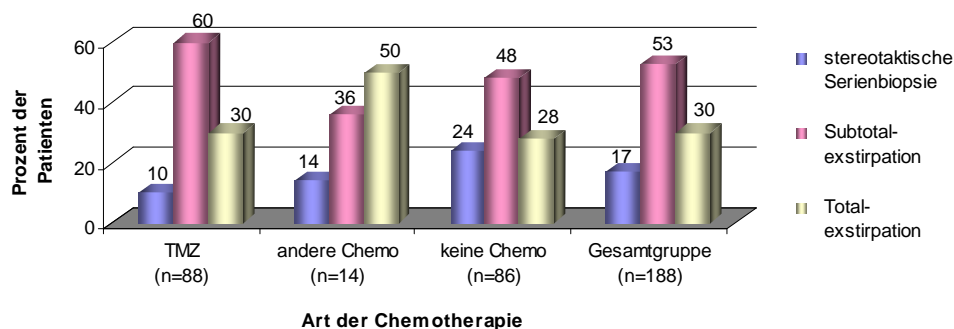


Abb.24. Art der durchgeführten Tumoroperationen in den einzelnen Patientengruppen

Ferner ist zu erkennen, dass unter den 14 Patienten, die mit einem anderen Zytostatikum als Temozolomid behandelt wurden, die makroskopisch totale Entfernung des Tumors mit 50% die am häufigsten verwendete Operationsmethode darstellte. Bei fünf (36%) der 14 Patienten konnte das hochgradige Gliom subtotal entfernt werden und in zwei (14%) Fällen wurde eine stereotaktisch geführte Serienbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt.

#### 5.4.3 Tumorexstirpation der Patienten mit Temozolomid-Therapie

In der Patientengruppe mit Temozolomid-Therapie erhielten 10% der Patienten eine stereotaktische Biopsie. In 60% der Fälle wurde das hochgradige Glioms subtotal und in 30% makroskopisch total Exstirpation entfernt (Abb.24).

##### 5.4.3 a) Tumorexstirpation innerhalb der Tumorgruppen

Tabelle 24 und Abb.25 zeigen die unterschiedlichen Operationsarten der hochgradigen Gliome WHO III° und IV° innerhalb der vier Tumorgruppen bei den 88 Patienten, die im anschließenden Therapieverlauf chemotherapeutisch mit Temozolomid behandelt wurden. Von den 12 Patienten mit einem Astrozytom WHO III° erhielten drei (25%) eine stereotaktische Biopsie, sieben (58%) eine Subtotalexstirpation und zwei (17%) eine makroskopisch totale Entfernung des Tumors.

Von den sieben Oligoastrozytomen WHO III° konnten vier (57%) teilweise und drei (43%) makroskopisch komplett entfernt werden. Drei (75%) der vier Oligodendrogliome WHO III° wurden teilexstirpiert und eins (25%) total entfernt.

Unter den 65 Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme WHO IV° erhielten sechs (9%) eine stereotaktische Biopsie, 39 (60%) eine Tumorteilentfernung und 20 (31%) eine Totalentfernung des Tumors nach makroskopischen Kriterien.

Insgesamt zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,535$ ) bezüglich der durchgeführten Operationsarten in Abhängigkeit von der Tumordiagnose.

Tabelle 24. Art der Tumorentfernung innerhalb der Tumorgruppen

Diagnose	Art der Operation							
	stereotaktische Biopsie		Subtotal-exstirpation		Total-exstirpation		Summe	
	Anzahl	% von Diagnose	Anzahl	% von Diagnose	Anzahl	% von Diagnose	Anzahl	% von Diagnose
Astrozytom WHO III°	3	25,0	7	58,3	2	16,7	12	100,0
Oligoastrozytom WHO III°	0	0,0	4	57,1	3	42,9	7	100,0
Oligodendrogliom WHO III°	0	0,0	3	75,0	1	25,0	4	100,0
Glioblastom WHO IV°	6	9,2	39	60,0	20	30,8	65	100,0
<b>Gesamtpatientengruppe mit TMZ-Therapie</b>	<b>9</b>	<b>10,2</b>	<b>53</b>	<b>60,2</b>	<b>26</b>	<b>29,5</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

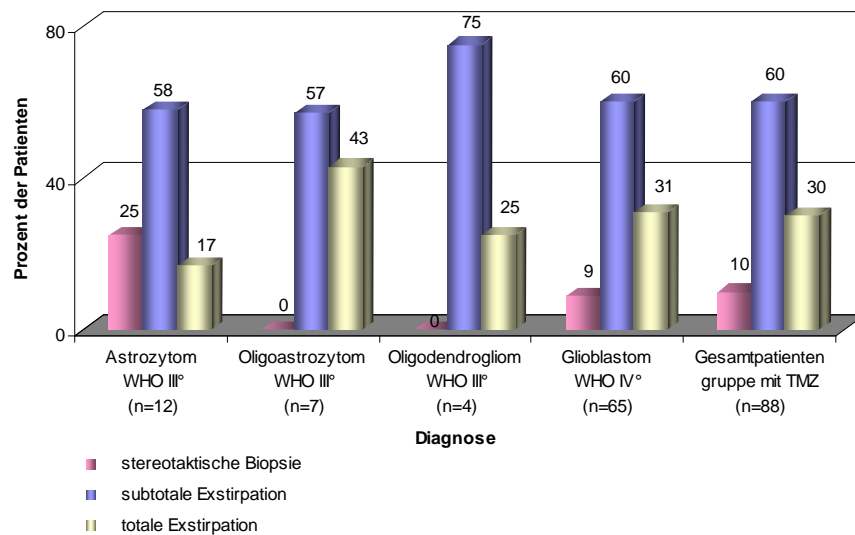


Abb.25. Art der Tumorentfernung innerhalb der Tumorgruppen

### 5.4.3 b) Zeitfenster von der Diagnose bis zur maximalen Tumorentfernung

Abb.26 zeigt, dass bei 57% der Patienten, die im anschließenden Therapieverlauf Temozolomid erhielten, die primäre Tumorentfernung innerhalb der ersten Woche nach Diagnosestellung erfolgte. In 24% der Fälle wurde zwischen der ersten und zweiten Woche und in 11% zwischen der zweiten und dritten Woche nach Diagnosestellung des hochgradigen Glioms operiert. Nur bei 8% der Patienten erfolgte die Primäroperation des Glioms WHO III° oder IV° erst später als drei Wochen nach dessen Entdeckung.

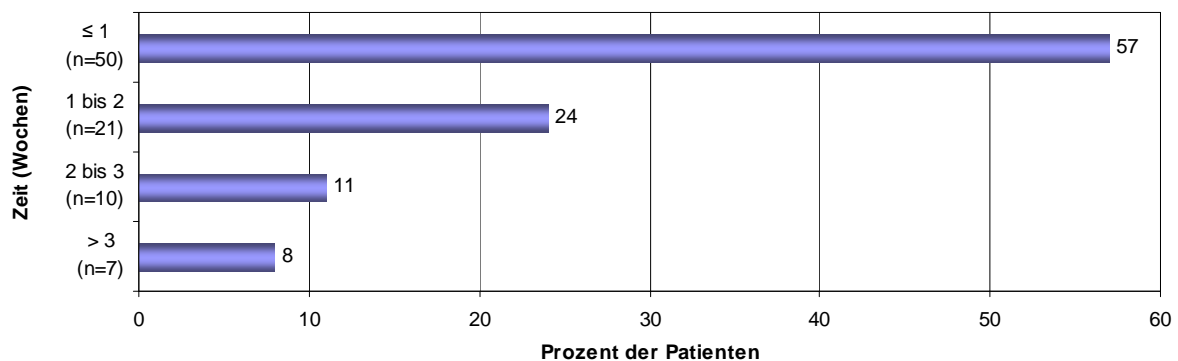


Abb.26. Abstand zwischen Diagnose und maximaler Tumorexstirpation

### 5.4.3 c) Verlauf der Tumorexstirpation

Alle 88 Tumoroperationen verliefen intraoperativ komplikationslos. Die operative Mortalität betrug 0%. Im Durchschnitt dauerten die Operationen  $135,1 \pm 9,2$  Minuten. Der Median lag bei 121 Minuten. Dabei stellte eine stereotaktisch geführte Serienbiopsie mit einer Dauer von 20 Minuten die Kürzeste und eine makroskopisch totale Entfernung eines hochgradigen Glioms mit 430 Minuten die am längsten dauernde Tumoroperation dar.



## 5.5 Postoperativer Krankheitsverlauf der Patienten mit TMZ-Therapie

### 5.5.1 Postoperative Symptomatik

#### 5.5.1 a) Art der postoperativen Symptomatik

Wie in den Tabellen 16 und 25 zu sehen ist, zeigten sich Hirndrucksymptome postoperativ bei 41% der Patienten. Unter ihnen präsentierten sich am häufigsten Kopfschmerzen mit 36%.

Epileptische Anfälle traten bei 58% der Patienten im postoperativen Verlauf der Tumorerkrankung auf.

71 (81%) der 88 Patienten wiesen neurologische Defizite auf. Unter den neurologischen Defiziten fanden sich postoperativ am häufigsten psychische Störungen mit 61%. Unter diesen stand die Wesensveränderung, welche sich postoperativ bei 50% der Tumorpatienten zeigte, wie präoperativ an erster Stelle der Häufigkeitsstatistik. Außerdem fielen bei 40% Verlangsamungen und bei 35% Konzentrationsstörungen auf.

Fokale neurologische Defizite, die präoperativ mit 74% den größten Anteil der neurologischen Störungen ausmachten, fanden sich während des postoperativen Klinikaufenthaltes bis zur Entlassung noch bei 57% der Patienten. Unter diesen trat die Hemiparese mit 39% am häufigsten auf. Weiterhin waren bei 36% der Patienten Hirnnervendefizite und bei 23% Koordinationsstörungen zu erkennen.

Neuropsychologische Defizite zeigten sich in 38% der Fälle. Unter diesen waren weiterhin Wortfindungsstörungen mit 22% am häufigsten zu finden. Bei 19% der Patienten lag eine motorische und bei 14% eine sensorische Aphasie vor. In Tabelle 24 ist die postoperative Symptomatik der verschiedenen Gliomgruppen dargestellt.

Tabelle 25. postoperative Symptomatik in Abhängigkeit von der Tumordiagnose

postoperative Symptome	Tumordiagnose								Gesamt-patienten-gruppe mit TMZ	
	Astrozytom WHO III°		Oligoastro-zytom WHO III°		Oligodendro-gliom WHO III°		Glioblastom WHO IV°			
	Anzahl	% von AA	Anzahl	% von AOA	Anzahl	% von AO	Anzahl	% von GBM	Anzahl	% von Gesamtgr.
Hirndruck-symptomatik	4	33,3	6	85,7	1	25,0	25	38,5	36	40,9
Kopfschmerzen	4	33,3	5	71,4	1	25,0	22	33,8	32	36,4
Übelkeit	0	0,0	3	42,9	1	25,0	9	13,8	13	14,8
Erbrechen	0	0,0	2	28,6	1	25,0	7	10,8	10	11,4
Neurologische Defizite	9	75,0	5	71,4	4	100,0	53	81,5	71	80,7
psychisch	6	50,0	5	71,4	3	75,0	40	61,5	54	61,4
neuropsycholog.	4	33,3	2	28,6	2	50,0	25	38,5	33	37,5
fokal neurolog.	7	58,3	3	42,9	2	50,0	38	58,5	50	56,8
Tumorepilepsie	9	75,0	6	85,7	4	100,0	32	49,2	51	58,0
Gesamt	12	100,0	7	100,0	4	100,0	65	100,0	88	100,0

### 5.5.1 b) Postoperativ neu aufgetretene Symptome

25% der Patienten zeigten postoperativ neu aufgetretene neurologische Defizite, die in 14% der Fälle reversibel waren und einige Wochen nach der Tumorentfernung nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Bei 11% hingegen lag ein irreversibles Defizit vor. In Tabelle 26 ist zu erkennen, dass unter den neuen neurologischen Störungen die fokalen neurologischen Defizite und psychische Störungen am häufigsten vorkamen.

Tabelle 26. Übersicht über die Art der postoperativ neu aufgetretenen neurologischen Störungen innerhalb der Patientengruppe mit TMZ-Therapie (n=88)

Art der neuen neurologischen Störung	Anzahl	Prozent
kein neues neurologisches Defizit	66	<b>75,0</b>
fokales neurologisches Defizit	8	<b>9,1</b>
psychische Störung	7	<b>8,0</b>
psychische + neuropsychologische + fokale neurologische Störung	2	2,3
neuropsychologisches Defizit + Stuhl- und Harninkontinenz	2	2,3
psychische Störung + fokales neurologisches Defizit	1	1,1
psychische Störung + neuropsychologisches Defizit	1	1,1
Stuhl- und Harninkontinenz	1	1,1
Gesamtanzahl der Patienten mit TMZ-Chemotherapie	88	100

### 5.5.1 c) Gegenüberstellung der Karnofsky-Indizes (KPS) prä- und postoperativ

Präoperativ wiesen 91% der Patienten einen Karnofsky-Index von 80 bis 90 Prozent auf. Die Abb.27 zeigt, dass postoperativ hingegen nur 84% der Patienten einen Karnofsky-Index von 80 und mehr Prozent erreichten. Die 16%, bei denen postoperativ weniger als 80 Prozent vorlagen, zeigten jedoch im weiteren Therapieverlauf eine Besserung der Symptomatik, welche mit einer Erhöhung des Karnofsky-Index einherging. Weiterhin wird in Abb.27 deutlich, dass 10% der Patienten postoperativ einen Karnofsky-Index von 100 Prozent erreichten. Insgesamt blieb der Karnofsky-Index bei 47 (53%) Patienten unverändert. In 29 (33%) Fällen kam es zu einer Besserung und in 12 (14%) zu einer Verschlechterung.

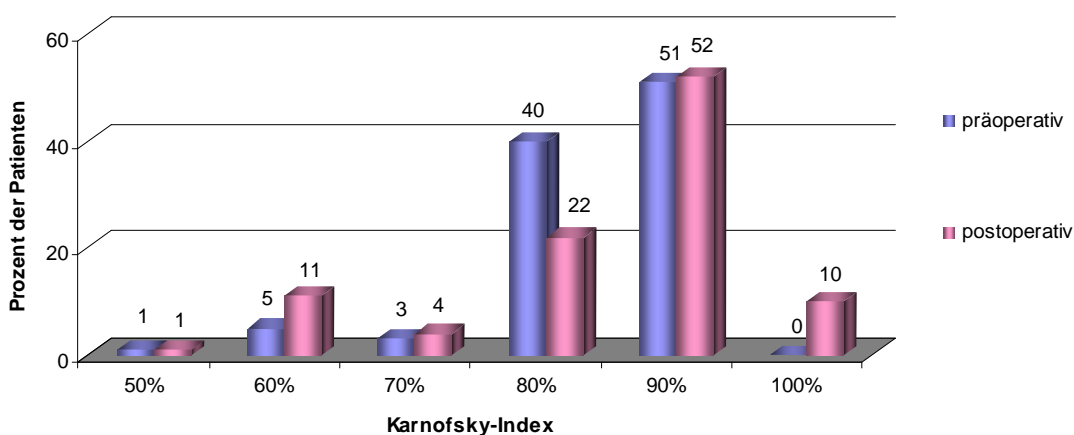


Abb.27. Gegenüberstellung der Inzidenz der prä- und postoperativen Karnofsky-Indizes innerhalb der Patientengruppe mit TMZ-Therapie (n=88)

### 5.5.1 d) Postoperative Karnofsky-Indizes (KPS) der einzelnen Therapiegruppen

Innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen fanden sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) bezüglich der postoperativen Karnofsky-Indizes größer oder kleiner als 70 Prozent. Wie in Tabelle 27 zu erkennen, wies der Großteil (52%) der 88 Patienten, die im weiteren Therapieverlauf TMZ erhielten, am Ende des stationären Aufenthaltes nach der Tumorexstirpation einen Karnofsky-Index von 90 Prozent auf. 10% von ihnen erreichten einen KPS von 100. In insgesamt 77 (87%) Fällen mit TMZ-Therapie lag der KPS postoperativ zwischen 70 und 100 Prozent. Bei nur 11 (13%) der 88 Patienten war er kleiner als 70 Prozent.

Auch in der Gruppe der Patienten, die im weiteren Therapieverlauf mit anderen Zytostatika als Temozolomid behandelt wurden, zeigten die meisten (57%) einen KPS von 90 Prozent. Hier erreichten 14% einen KPS von 100 Prozent. Alle 14 (100%) Patienten dieser Gruppe hatten einen postoperativen Karnofsky-Index von 70 oder mehr Prozent. Patienten, deren KPS postoperativ weniger als 70 Prozent betrug, wurden nicht mit anderen Chemotherapeutika als Temozolomid behandelt.

In der Patientengruppe ohne jegliche Chemotherapie hingegen wies der Großteil (30%) einen KPS von 80 auf. Ein KPS von 90 wurde von 22 (26%) und ein KPS von 100 von nur acht (9%) der 86 Patienten erreicht. Diese erhielten trotz ihres guten Allgemeinzustandes keine Chemotherapie, da in Deutschland in den Jahren von 1995 bis 1998 noch kein Temozolomid zur Behandlung hochgradiger Gliome zugelassen war (Hundsberger et al. 2003). Bei anderen Patienten, die sich postoperativ in einem guten Allgemeinzustand befanden, kam es zu einer schnellen Progression der Tumorerkrankung, die rasch zum Tode führte. In solchen Fällen, in denen vorerst eine zytostatische Behandlung geplant wurde, war es zeitlich nicht mehr möglich diese einzuleiten. 22% der Patienten ohne jegliche Chemotherapie wiesen einen KPS von weniger als 70 Prozent auf. In 78% der Fälle lag der KPS zwischen 70 und 100 Prozent.

Tabelle 27. Inzidenz der postoperativen Karnofsky-Indizes (KPS) innerhalb der drei Therapiegruppen

Karnofsky- Index (KPS) postoperativ	Art der Behandlung											
	Temozolomid			andere Chemotherapie			keine Chemotherapie			Gesamtpatienten- gruppe		
	Anzahl	% von TMZ	n, %	Anzahl	% von anderer Chemo	n, %	Anzahl	% von keiner Chemo	n, %	Anzahl	% von Gesamt- gruppe	n, %
0%	0	0,0	n=11 12,5%	0	0,0	n=0 0,0%	1	1,2	n=19 22,1%	1	0,5	n=30 16,0%
40%	0	0,0		0	0,0		4	4,7		4	2,1	
50%	1	1,1		0	0,0		5	5,8		6	3,2	
60%	10	11,4		0	0,0		9	10,5		19	10,1	
70%	3	3,4	n=77 87,5%	1	7,1	n=14 100,0%	11	12,8	n=67 77,9%	15	8,0	n=158 84,0%
80%	19	21,6		3	21,4		26	30,2		48	25,5	
90%	46	52,3		8	57,1		22	25,6		76	40,4	
100%	9	10,2		2	14,3		8	9,3		19	10,1	
Gesamt	88	100,0	100,0	14	100,0	100,0	86	100,0	100,0	188	100,0	100,0

### 5.5.2 Postoperative Bildgebung

Ein frühes postoperatives MRT innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Tumorentfernung wurde bei 41 (47%) der 88 Patienten durchgeführt. Bei 52% erfolgte die postoperative MRT-Kontrolle zu einem späteren Zeitpunkt. Bei einem Patienten lag kein postoperatives MRT vor dem Beginn der Strahlentherapie vor. Ein Resttumor zeigte sich bei 61 (69%) Patienten. Bei 26 (30%) Patienten, bei denen eine makroskopisch totale Entfernung des Glioms durchgeführt wurde, ließ sich auch im postoperativen MRT kein Tumorrest nachweisen.

### 5.5.3 Postoperative Diagnostik

Postoperativ wurden bei 24 (27%) Patienten nicht zum Standardprogramm gehörende diagnostische Methoden angewendet. 15 (17%) erhielten ein PET und sechs (7%) ein SPECT bei Verdacht auf einen Resttumor oder auf eine Progression der Tumorerkrankung. Das FDG-PET wurde vor allem nach der Strahlentherapie zur Differenzierung zwischen einer Strahlennekrose und einem Tumorrezidiv eingesetzt. Bei sechs (7%) Patienten wurde postoperativ eine Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Entzündung durchgeführt. Tabelle 28 zeigt eine Gegenüberstellung der prä- und postoperativen diagnostischen Besonderheiten.

Tabelle 28. Vergleich der präoperativen und postoperativen Diagnostik  
Innerhalb der Patientengruppe mit TMZ-Therapie (n=88)

Diagnostik	präoperativ		postoperativ	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Positronen-Emissionstomographie (PET)	2	2,3	15	17,0
Single-Photon-Emissions-CT (SPECT)	0	0,0	6	6,8
Angiographie/MR-Angiographie	24	27,3	0	0,0
Brainmapping	22	25,0	0	0,0
Lumbalpunktion	24	27,3	6	6,8

Postoperativ wurde bei 77 (88%) Patienten ein EEG abgeleitet, wobei in 62 (71%) Fällen ein Herdbefund und in 27 (31%) Fällen Krampfpotentiale nachgewiesen wurden (Tabelle 29).

11 (12%) Patienten erhielten keine EEG-Untersuchung und bei zehn (11%) untersuchten Patienten lag kein EEG-Befund vor. Im Vergleich zu den präoperativen EEG-Befunden zeigte sich postoperativ in 12 (14%) Fällen ein neu aufgetretener Herdbefund sowie ein neu aufgetretenes Krampfpotential bei vier (5%) Patienten.

Tabelle 29. Gegenüberstellung der prä- und postoperativen EEG-Befunde

EEG	präoperativ				postoperativ			
	Herdbefund		Krampfpotential		Herdbefund		Krampfpotential	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ja	50	56,8	23	26,1	62	70,5	27	30,7
nein	16	18,2	43	48,9	5	5,7	40	45,5
kein EEG	14	15,9	14	15,9	11	12,5	11	12,5
kein Befund	8	9,1	8	9,1	10	11,3	10	11,3
Summe	88	100,0	88	100,0	88	100,0	88	100,0

### 5.5.4 Postoperative Komplikationen

Wie in Tabelle 30 dargestellt, traten bei 31% der Patienten im postoperativen Verlauf neurochirurgische Komplikationen auf. Unter diesen fand sich am häufigsten ein Hydrocephalus mit 21%. Weiterhin kam es in einigen Fällen zum Auftreten von subduralen oder subgalealen Hygromen (8%), Tumorzysten (5%), Epiduralblutungen (5%) oder zu Entzündungen (2%), die im Rahmen einer Infektion eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems entstanden. Ein solches VP-Shuntsystem wurde bei 17% der Patienten zur Entlastung eines Hydrocephalus angelegt. Bei 49 (56%) der 88 Patienten wurde als einziger neurochirurgischer Eingriff die Exstirpation des hochgradigen Glioms durchgeführt.

In 44% der Fälle hingegen musste mehr als ein Mal operiert werden. Ursache hierfür war das schnelle Auftreten eines Rezidivs oder einer raschen Tumorprogression, wobei 27 (31%) Patienten eine Rezidivoperation erhielten. Weiterhin wurden 37 Operationen zur Behebung von postoperativen neurochirurgischen Komplikationen durchgeführt. Die exakten Angaben zur Art und Anzahl der neurochirurgischen Eingriffe befinden sich in Tabelle 30.

Tabelle 30. Übersicht über Besonderheiten und Komplikationen postoperativ

<b>Besonderheiten &amp; Störungen im postoperativen Verlauf</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Neurochirurgische Komplikationen</b>	<b>27</b>	<b>30,7</b>
<b>Hydrocephalus</b>	<b>18</b>	<b>20,5</b>
<i>Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts</i>	15	17,0
<i>Anlage einer externen Ventrikeldrainage</i>	8	9,1
<b>subdurales oder subgaleales Hygrom</b>	<b>7</b>	<b>8,0</b>
<i>Anlage eines subduoperitonealen Shunts</i>	6	6,8
<b>Tumorzyste</b>	<b>4</b>	<b>4,5</b>
<i>Anlage eines Ommaya-Reservoirs</i>	4	4,5
<b>Epiduralblutung</b>	<b>4</b>	<b>4,5</b>
<i>Ausräumung der Epiduralblutung</i>	4	4,5
<b>Entzündung (Encephalitis oder Ventrikulitis)</b>	<b>2</b>	<b>2,3</b>
<b>Gesamtanzahl der neurochirurgischen Eingriffe</b>		
1 Operation/ausschließlich Tumorexstirpation	49	55,7
2 Operationen	22	25,0
3 Operationen	6	6,8
4 Operationen	7	8,0
> 4 Operationen	4	4,5
<b>postoperative Gerinnungsstörung</b>	<b>18</b>	<b>20,5</b>
ausschließlich Bein- oder Beckenvenenthrombose	16	18,2
Thrombose und Lungenembolie	2	2,3
Immobilisierung/permanente Bettlägerigkeit postoperativ	0	0,0
postoperative Rehabilitationsmaßnahme	56	63,6

Nach der ersten Tumorexstirpation gab es keinen Patienten, der permanent bettlägerig wurde. In 64% der Fälle wurden postoperative Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt.

Bei 18 (21%) Patienten traten im postoperativen Verlauf Bein- oder Beckenvenenthrombosen auf, die in zwei Fällen bis hin zur Lungenembolie führten. In 83% der Thrombosefälle war ein Glioblastom, in nur 17% ein Gliom WHO III° die Grunderkrankung. Bei den beiden Patienten, bei denen die Thrombose zur Lungenembolie führte, lag ein Glioblastom vor.

### 5.5.5 Abhängigkeit der postoperativen Therapieoptionen

Von den insgesamt 188 Patienten erhielten 20 (11%) ausschließlich eine maximal mögliche Entfernung des hochgradigen Glioms. Bei 66 (35%) von ihnen erfolgte zusätzlich eine postoperative Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. Diese 66 Patienten wurden im weiteren Therapieverlauf jedoch nicht chemotherapeutisch behandelt. 88 (47%) Patienten erhielten nach der Tumorexstirpation und der Radiatio eine adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid und 14 (7%) Patienten wurden mit einem anderen Zytostatikum behandelt. Im Folgenden wird gezeigt, welche Faktoren über die Auswahl der postoperativen Therapiemöglichkeiten entschieden.

#### 5.5.5 a) vom Geschlecht

Abb.28 zeigt, dass es innerhalb der Geschlechtergruppen signifikante Unterschiede ( $p=0,016$ ) bezüglich der postoperativen Behandlungsoptionen gab. Männern wurde mit 43% und Frauen mit 53% jedoch etwa gleich häufig Temozolomid verabreicht.

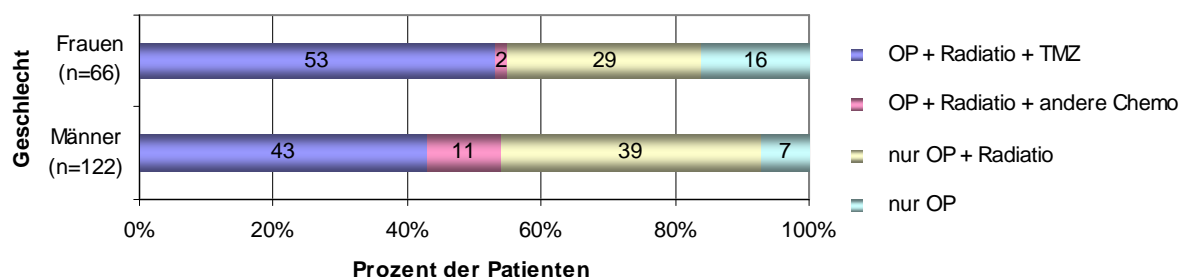


Abb.28. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen bei Männern und Frauen

#### 5.5.5 b) vom Alter

Aus Abb.29 ist ersichtlich, dass es signifikante Unterschiede ( $p=0,007$ ) der postoperativen Therapiemöglichkeiten innerhalb der verschiedenen Altersgruppen gab. Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, erhielten in 64% der Fälle eine chemotherapeutische Behandlung. Unter den Patienten, die 60 Jahre und älter waren, wurden 55% nicht zytostatisch therapiert, 43% wurden mit Temozolomid und 2% mit einem anderen Medikament chemotherapeutisch behandelt.

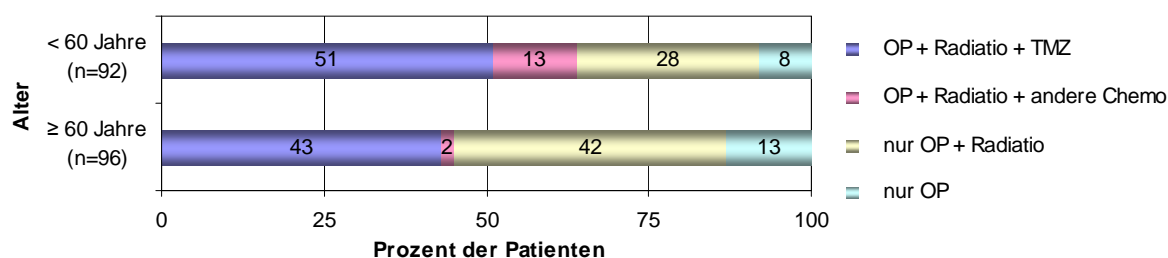


Abb.29. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen innerhalb der Altersgruppen

### 5.5.5 c) vom postoperativen Karnofsky-Index (KPS)

Es fanden sich weiterhin signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) bei der Verteilung der postoperativen Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom postoperativen Karnofsky-Index. Wie in Abb.30 dargestellt, erhielten 47% der Patienten mit einem KPS von weniger als 70 Prozent ausschließlich eine Tumoroperation, da ihr Zustand nicht gut genug war, um eine Bestrahlung der erweiterten Tumorregion durchzuführen. 37% dieser Patientengruppe wurde eine TMZ-Chemotherapie verabreicht. Von denen, die einen KPS von 70 Prozent und mehr aufwiesen, wurden insgesamt 58% zytostatisch und fast die Hälfte (49%) mit TMZ therapiert.

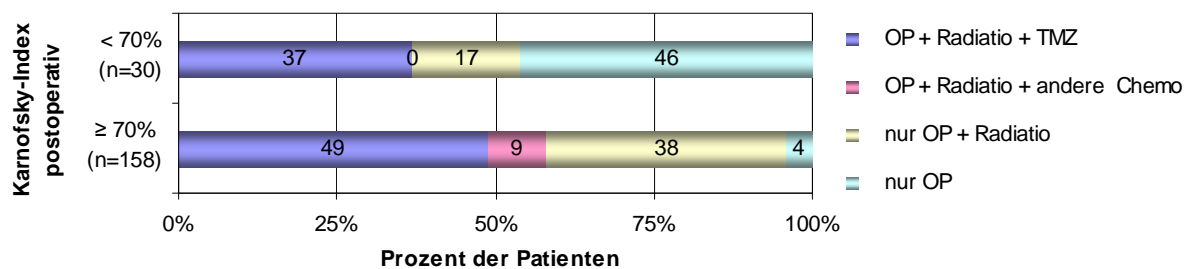


Abb.30. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen innerhalb der Karnofsky-Gruppen

### 5.5.5 d) vom Alter und postoperativen Karnofsky-Index (KPS)

Betrachtet man das Alter und den Karnofsky-Index der Patienten gemeinsam, findet man auch hier signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) bezüglich der postoperativen Therapie.

Unter den Patienten, die einen KPS kleiner als 70 aufwiesen, erhielt der Großteil unabhängig vom Alter ausschließlich eine Tumorentfernung. War der Allgemeinzustand schlecht, wurde sowohl bei Patienten, die jünger, als auch bei denen, die älter als 60 Jahre waren, postoperativ weder eine Bestrahlung noch eine Chemotherapie durchgeführt. Weiterhin ist in Abb.31 ersichtlich, dass Patienten aus diesen beiden Gruppen kein anderes Zytostatikum als Temozolomid erhielten. Temozolomid (53%) und andere Chemotherapeutika (15%) wurden am häufigsten in der Patientengruppe, die jünger als 60 Jahre waren und einen Karnofsky-Index von mindestens 70 Prozent aufwiesen, verabreicht.

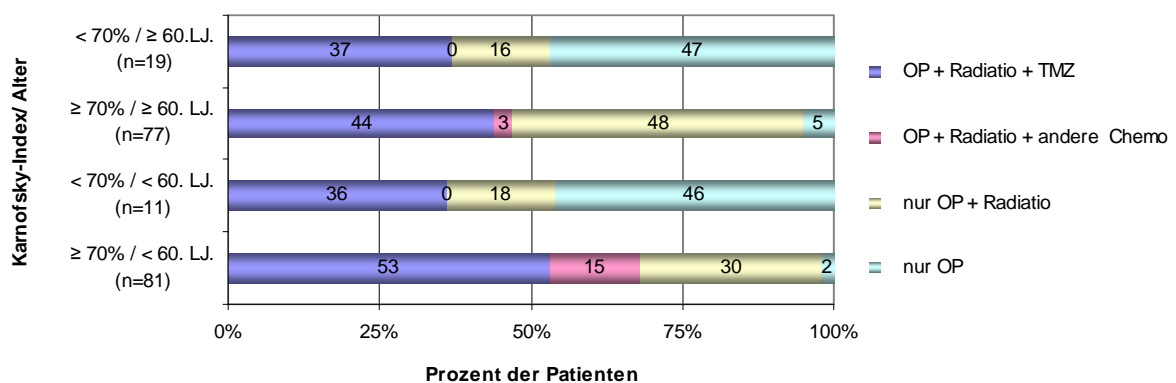


Abb.31. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen innerhalb der Alters- und Karnofsky-Gruppen

### 5.5.5 e) von der Tumordiagnose

Innerhalb der Subgruppen der hochgradigen Gliome WHO III° und IV° zeigten sich, wie in Abb.32 ersichtlich, signifikante Unterschiede ( $p=0,002$ ) hinsichtlich der postoperativen Behandlung. Patienten, deren Gliom WHO III° eine oligodendrogliale Komponente aufwies, erhielten in jedem Fall eine Radiatio. Es fällt weiterhin auf, dass Patienten mit Oligoastrozytomen WHO III° mit 91% und Oligodendrogliomen WHO III° mit 78% insgesamt häufiger zytostatisch therapiert wurden als Glioblastompatienten mit 49%.

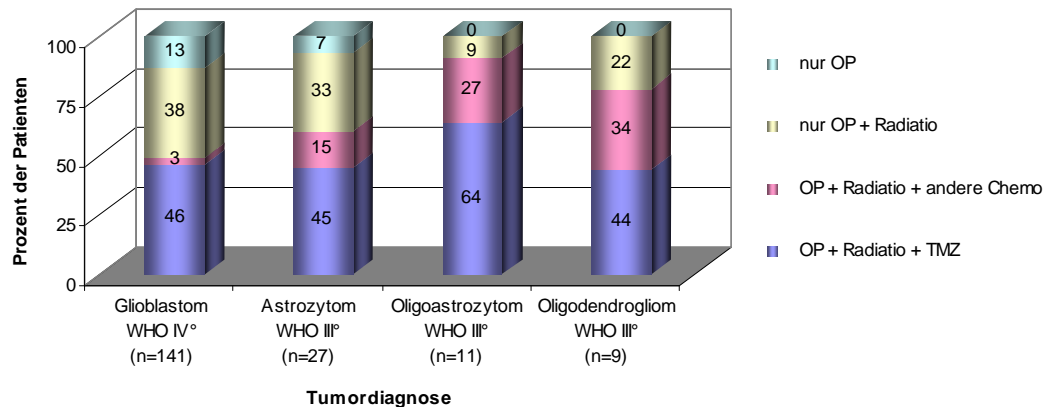


Abb.32. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen innerhalb der Tumorguppen

### 5.5.5 f) vom Tumorgrad WHO III° oder IV°

Betrachtet man allein die Aufteilung der hochgradigen Gliome in die WHO-Grade III und IV, stellt man auch hier fest, dass es signifikante Unterschiede ( $p<0,001$ ) in der postoperativen Behandlung gab. Wie in Abb.33 zu erkennen, wurden insgesamt 70% der Patienten mit einem anaplastischen Gliom WHO III° zytostatisch behandelt. Von den Patienten mit der Diagnose Glioblastoma multiforme WHO IV° erhielten nur 49% eine Chemotherapie.

Die Temozolomid-Therapie war hingegen bei den Patienten mit einem Gliom WHO III° mit 49% und mit 46% bei den Gliomen WHO IV° relativ gleich verteilt.

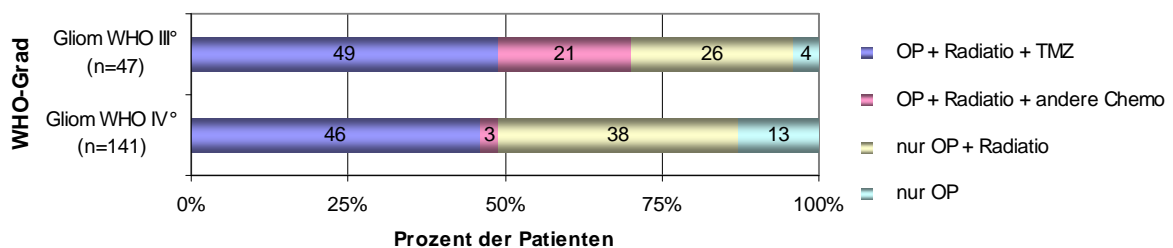


Abb.33. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen innerhalb der Tumorgrade WHO III° und IV°

### 5.5.5 g) von der Art der Tumorexstirpation

Es fanden sich weiterhin signifikante Unterschiede ( $p=0,015$ ) bei der Verteilung der postoperativen Therapieoptionen in Abhängigkeit von der Art der Tumorentfernung. Betrachtet man die Patientengruppen, bei denen der Tumor subtotal oder makroskopisch total



entfernt wurde, sieht man, dass die TMZ-Therapie mit 54% und 46% auch hier relativ gleich verteilt war. Es fällt jedoch auf, dass Patienten, bei denen eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt wurde, nur zu 28% Temozolomid erhielten (Abb.34).

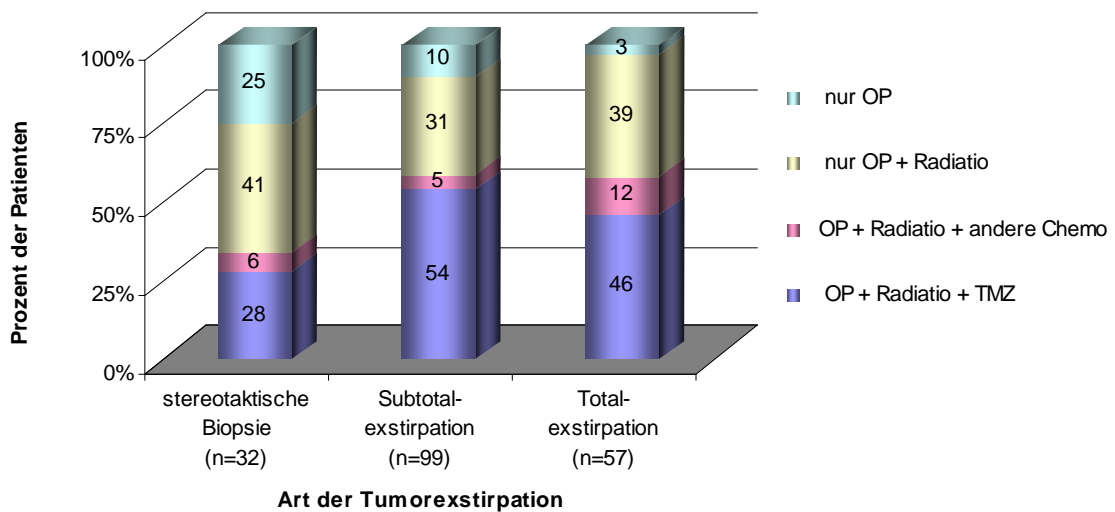


Abb.34. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen innerhalb der OP-Gruppen

#### 5.5.5 h) vom WHO-Grad und der Art der Tumorexstirpation

Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) der postoperativen Behandlungsmethoden in Abhängigkeit vom WHO-Grad des hochgradigen Glioms und von der Art dessen Entfernung. Wie in Abb.35 dargestellt, erhielten alle Patienten, deren Gliom WHO III° makroskopisch total entfernt werden konnte, eine postoperative Radiatio, der sich in 66% der Fälle eine postoperative Chemotherapie anschloss. Dabei handelte es sich in 33% um eine Chemotherapie mit Temozolomid. In den restlichen 33% der Fälle wurde ein anderes Zytostatikum verabreicht. Patienten, deren Gliom WHO III° subtotal entfernt wurde, erhielten in 77% der Fälle eine postoperative Chemotherapie, wobei hier Temozolomid mit 63% den größten Anteil ausmachte. Andere Zytostatika wurden in dieser Gruppe und in der, bei denen eine stereotaktisch geführte Biopsie des Glioms WHO III° durchgeführt wurde, bei 14% der Patienten eingesetzt.

Patienten mit einem Glioblastom, dessen Diagnose ausschließlich durch eine stereotaktische Biopsie gesichert wurde, erhielten in 32% der Fälle keine weitere postoperative Therapie. Bei 68% von ihnen wurde eine Bestrahlung der erweiterten Tumorregion durchgeführt und bei 28% folgte im Anschluss daran eine Chemotherapie.

In den Patientengruppen mit der Diagnose Glioblastoma multiforme WHO IV°, welches subtotal oder makroskopisch total exstirpiert werden konnte, kam Temozolomid in je 51% der Fälle zum Einsatz. Einzelheiten zur postoperativen Therapie innerhalb der Tumorgruppen, die unterschiedlich operiert wurden, können aus Abb.35 entnommen werden.

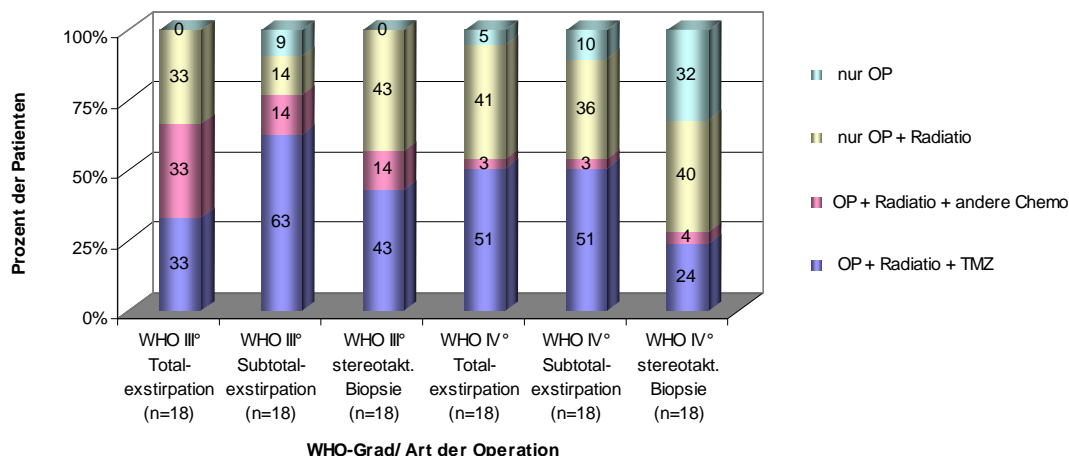


Abb.35. Verteilung der postoperativen Therapieoptionen innerhalb der Tumor- und OP-Gruppen

Tabelle 33 gibt eine Zusammenfassung über die Verteilung der postoperativen Behandlungsoptionen in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Faktoren.

Tabelle 33. Übersicht über die Verteilung der postoperativen Therapieoptionen

Merkmal	Ausprägung	nur OP (n=20)		nur OP + Radiatio (n=66)		OP + Radiatio + andere Chemo (n=14)		OP + Radiatio + TMZ (n=88)		Gesamt-patienten-gruppe (n=188)		p
		n	% von Aus-prägg.	n	% von Aus-prägg.	n	% von Aus-prägg.	n	% von Aus-prägg.	n	% von Aus-prägg.	
Geschlecht	männlich	9	7,4	47	38,5	13	10,7	53	<b>43,4</b>	122	100,0	0,016
	weiblich	11	16,7	19	28,8	1	1,5	35	<b>53,0</b>	66	100,0	
Alter	< 60 Jahre	7	7,6	26	28,3	12	13,0	47	<b>51,1</b>	92	100,0	0,007
	≥ 60 Jahre	13	13,5	40	<b>41,7</b>	2	2,1	41	<b>42,7</b>	96	100,0	
Karnofsky-Index	< 70 Punkte	14	<b>46,7</b>	5	16,7	0	0,0	11	<b>36,7</b>	30	100,0	< 0,001
	≥ 70 Punkte	6	3,8	61	<b>38,6</b>	14	8,9	77	<b>48,7</b>	158	100,0	
Alter/ Karnofsky-Index	< 60. LJ/≥ 70 Punkte	2	2,5	24	29,6	12	14,8	43	<b>53,1</b>	81	100,0	< 0,001
	< 60. LJ/<70 Punkte	5	<b>45,5</b>	2	18,2	0	0,0	4	<b>36,4</b>	11	100,0	
	≥ 60. LJ/≥ 70 Punkte	4	5,2	37	<b>48,1</b>	2	2,6	34	<b>44,2</b>	77	100,0	
	≥ 60. LJ/< 70 Punkte	9	<b>47,4</b>	3	15,8	0	0,0	7	<b>36,8</b>	19	100,0	
Tumor-diagnose	Astrozytom III°	2	7,4	9	<b>33,3</b>	4	14,8	12	<b>44,4</b>	27	100,0	0,002
	Oligoastrozytom III°	0	0,0	1	9,1	3	27,3	7	<b>63,6</b>	11	100,0	
	Oligodendrogliom III°	0	0,0	2	22,2	3	<b>33,3</b>	4	<b>44,4</b>	9	100,0	
	Glioblastom IV°	18	12,8	54	<b>38,3</b>	4	2,8	65	<b>46,1</b>	141	100,0	
Tumorgrad	WHO III°	2	4,3	12	25,5	10	21,3	23	<b>48,9</b>	47	100,0	< 0,001
	WHO IV°	18	12,8	54	<b>38,3</b>	4	2,8	65	<b>46,1</b>	141	100,0	
Tumor-exstirpation	stereotakt. Biopsie	8	25,0	13	<b>40,6</b>	2	6,3	9	28,1	32	100,0	0,015
	Subtotalexstirpation	10	10,1	31	<b>31,3</b>	5	5,1	53	<b>53,5</b>	99	100,0	
	Totalexstirpation	2	3,5	22	<b>38,6</b>	7	12,3	26	<b>45,6</b>	57	100,0	
Tumorgrad/ Tumor-exstirpation	WHO III°/Totalex.	0	0,0	6	<b>33,3</b>	6	<b>33,3</b>	6	<b>33,3</b>	18	100,0	< 0,001
	WHO III°/Subtotalex.	2	9,1	3	13,6	3	13,6	14	<b>63,6</b>	22	100,0	
	WHO III°/stereotakt. Serienbiopsie	0	0,0	3	<b>42,9</b>	1	14,3	3	<b>42,9</b>	7	100,0	
	WHO IV°/Totalex.	2	5,1	16	<b>41,0</b>	1	2,6	20	<b>51,3</b>	39	100,0	
	WHO IV°/Subtotalex.	8	10,4	28	<b>36,4</b>	2	2,6	39	<b>50,6</b>	77	100,0	
	WHO IV°/stereotakt. Serienbiopsie	8	<b>32,0</b>	10	<b>40,0</b>	1	4,0	6	24,0	25	100,0	

fett gedruckt: > 30% der Patienten erhielten diese Therapieoption

## 5.6 Radiatio der Patienten mit Temozolomid-Therapie

Von den 88 Patienten, die im anschließenden Therapieverlauf mittels TMZ zytostatisch behandelt wurden, erhielten 84 (95%) die Radiotherapie oder die Radiochemotherapie direkt nach der Primäroperation des Glioms WHO III° oder IV°. Nur vier (5%) der 88 Patienten wurden erstmals nach der Rezidivoperation des hochgradigen Glioms bestrahlt. Grund dafür war bei drei (75%) der vier Patienten der Einschluss in die NOA-04-Studie, in welcher die Bestrahlung des Glioms WHO III° erst beim Auftreten eines Rezidivs vorgesehen war. Bei einem (25%) der vier Patienten lag ein Glioblastom WHO IV° vor. Da dieser Patient 79 Jahre alt war, wurde aufgrund des hohen Alters und der zu erwartenden Toxizität der Radiatio der oralen Chemotherapie mit TMZ den Vorrang gegeben. Beim Auftreten des Rezidivs wurde in diesem Fall beim Vorliegen eines guten Allgemeinzustands nach erfolgter Rezidivoperation die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion durchgeführt.

### 5.6.1 Zeitfenster von der Primärtumorentfernung bis zum Beginn der Radiatio

Abb.36 zeigt, dass bei 13 (56%) der 23 Patienten mit einem Gliom WHO III° der Beginn der Bestrahlung innerhalb der ersten vier Wochen nach der primären Tumorentfernung erfolgte. Bei den Glioblastompatienten begann die Radiatio in 52 (80%) der 65 Fälle innerhalb dieses Zeitraumes. In 9% wurde bei den Patienten mit Gliomen WHO III° und in 12% bei den Glioblastompatienten die Bestrahlung zwischen der fünften und achten Woche nach der Primäroperation begonnen. Der Radiatiobeginn lag bei 13% der Patienten mit einem Gliom WHO III° und bei 6% der Glioblastompatienten zwischen der neunten und 16. postoperativen Woche. Bei 22% der Patienten mit einem anaplastischen Gliom und bei nur 2% der Patienten mit einem Glioblastom erfolgte der Beginn der Strahlentherapie erst später als 16 Wochen nach der primären Tumorexstirpation. Daraus ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p=0,005$ ) der Zeitabstände zwischen der primären Tumorentfernung und dem Bestrahlungsbeginn in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad des Tumors. Glioblastome WHO IV° wurden postoperativ schneller der Radiatio zugeführt als Gliome vom WHO-Grad III.

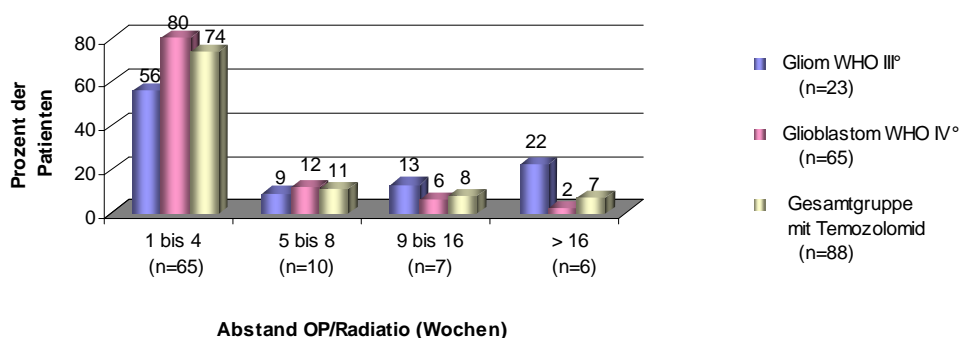


Abb.36. Abstand zwischen der primären maximalen Tumorexstirpation und Beginn der Radiatio

Einer der Gründe für einen Bestrahlungsbeginn später als vier Wochen nach der Tumorentfernung war ein vorerst schlechter Allgemeinzustand der Patienten, der sich im Verlauf besserte. Weiterhin verzögerte sich der Beginn der Radiatio bei Patienten, die aufgrund neurochirurgischer Komplikationen mehrmals operiert werden mussten, oder in den oben genannten Fällen, in denen die Rezidivoperation vor der Bestrahlung stattfand.

In 68 (77%) der 88 Fälle erfolgte die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion vor Beginn der TMZ-Therapie. Bei 16 (18%) der 88 Patienten entschied man sich für die simultane Gabe von TMZ zur Radiotherapie. Die restlichen vier (5%) Patienten wurden aus bereits genannten Gründen erstmals nach der Rezidivoperation bestrahlt und erhielten somit TMZ direkt im Anschluss an die primäre Tumorentfernung.

### 5.6.2 Fraktionierung, Dosierung, Verlauf und Verträglichkeit der Radiatio

Alle 88 (100%) Patienten erhielten eine Bestrahlung der erweiterten Tumorregion.

In Tabelle 31 und Abb.37 ist zu sehen, dass der Großteil (88%) der Patienten, die sich im Durchschnittsalter von  $53,4 \pm 1,4$  Jahren befanden, mit Standardstrahlendosen von 54 bis 60 Gy bestrahlt wurde. Vier (4%) Patienten, die im Durchschnitt  $45,5 \pm 7,8$  Jahre alt waren, erhielten Dosisescalationen von 66 Gy. In sieben (8%) Fällen betrugen die verabreichten Gesamtstrahlendosen weniger als 54 Gy. Bei fünf der sieben Patienten, die eine Strahlendosis kleiner als 54,0 Gy erhielten, wurde aufgrund des hohen Lebensalters eine hypofraktionierte Strahlentherapie mit 30 Gy in sechs Einzelfraktionen von 5,0 Gy pro Tag durchgeführt (Tabelle 31). Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei  $73,6 \pm 3,0$  Jahren.

Tabelle 31. Überblick über die Fraktionierung und Dosierung der Radiotherapie

Gesamtstrahlendosis (Gy)		Fraktionierung	Anzahl		Prozent		Durchschnittsalter
66,0	66,0	33 x 2,0 Gy/d	4	4	4,5	4,5	45,5 ± 7,8
54,0 - 60,0	60,0	30 x 2,0 Gy/d	47	77	53,4	87,5	53,4 ± 1,4
	59,4	33 x 1,8 Gy/d	7		8,0		
	54,0	30 x 1,8 Gy/d	23		26,1		
30,0	30,0	6 x 5,0 Gy/d	5	5	5,7	5,7	73,6 ± 3,0
irreguläres Ende	< 30,0	/	2	2	2,3	2,3	/
Summe			88	88	100,0	100,0	54,2 ± 1,4

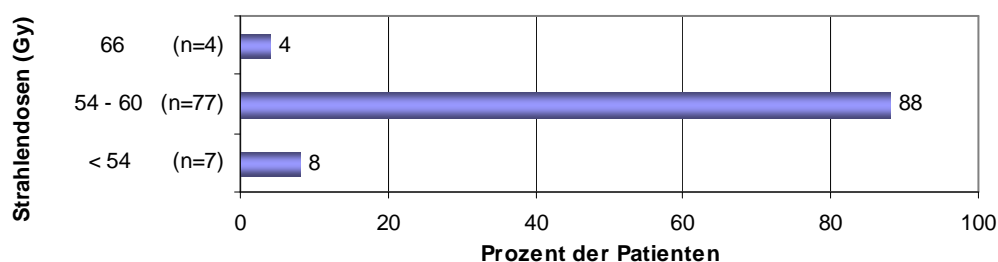


Abb.37. zusammenfassende Darstellung der Gesamtstrahlendosen

Bei den zwei anderen Patienten mit Strahlendosen kleiner als 54 Gy hingegen war eine Radiatio der erweiterten Tumorregion mit 54 Gy geplant. In diesen zwei Fällen kam es jedoch zum vorzeitigen Abbruch der Bestrahlung. Einer von beiden war ein non-complianter Alkoholiker, der die weitere Bestrahlung verweigerte. Bei dem zweiten Patienten kam es zur Tumorprogression unter laufender Radiatio, welche daraufhin abgebrochen wurde. Somit endete die Radiotherapie in 98% der Fälle regulär. Bei nur 2% kam es zu einem irregulären vorzeitigen Ende der Radiatio. Insgesamt wurde die Bestrahlung von 85 (97%) Patienten gut vertragen. In drei (3%) der 88 Fälle war die Verträglichkeit mäßig bis schlecht.

### 5.6.3 Ansprechen der Gliome WHO III° und IV° auf die Radiatio

Wie in Tabelle 32 dargestellt, zeigte sich im MRT nach der Bestrahlung der erweiterten Tumorregion bei 33 (38%) der 88 Patienten im Vergleich zum postoperativen MRT eine Stabilisierung der Tumorerkrankung. Bei 11% der Patienten ließ sich durch die Radiatio eine partielle Remission und bei 7% eine Vollremission nach stereotaktischer Serienbiopsie oder Teilentfernung des Tumors erzielen. In 41% der Fälle fand sich im MRT nach der Radiatio eine Progression der hochgradigen Gliome. In 3% war die Wirkung der Bestrahlung nicht zu beurteilen, da kein MRT-Befund postoperativ oder nach der Radiatio vorlag.

Tabelle 32. Überblick über den Erfolg der Radiatio

Remissionszustand nach der Radiatio (nach Macdonald-Kriterien)	WHO III°		WHO IV°		Gesamt- gruppe mit TMZ	% von Gesamt- gruppe
	Anzahl	% von WHO III°	Anzahl	% von WHO IV°		
Stabilisierung/"stable disease"	8	<b>34,9</b>	25	<b>38,5</b>	33	<b>37,5</b>
partielle Remission	4	17,4	6	9,2	10	11,4
Vollremission	3	13,0	3	4,6	6	6,8
Progression/Rezidiv	7	<b>30,4</b>	29	<b>44,6</b>	36	<b>40,9</b>
Beurteilung nicht möglich	1	4,3	2	3,1	3	3,4
Gesamt	23	100,0	65	100,0	88	100,0

Weiterhin ist in Tabelle 32 ersichtlich, das Gliome WHO III° tendenziell besser auf die Radiatio angesprochen haben als das Glioblastom WHO IV°.

Bei den anaplastischen Gliomen konnte durch die Bestrahlung in insgesamt 30% der Fälle eine Remission (17% partiell, 13% voll), bei Glioblastomen in 14% ein Rückgang der Kontrastmittelanreicherung im MRT (9% partiell, 4% voll) erzielt werden.

Bei den Glioblastompatienten hingegen zeigte sich im MRT nach erfolgter Strahlentherapie mit 45% öfter eine Progression der Tumorerkrankung, die bei den Patienten mit einem Gliom WHO III° in 30% der Fälle nach der Radiatio zu erkennen war. Diese Unterschiede des Therapieansprechens der Gliome WHO III° und IV° auf die Bestrahlung waren jedoch nicht signifikant ( $p=0,350$ ).

## 5.7 Temozolomid-Chemotherapie

Von den 88 Patienten erhielt der erste Patient im Februar 1998 eine Temozolomid-Therapie, welche durch die ärztlichen Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der FSU Jena verabreicht wurde. Bei diesem Patienten wurde TMZ als Second-line-Zytostatikum zur Behandlung eines progredienten Glioblastoms WHO IV° eingesetzt. Diese Therapie wurde durchgeführt, weil sich nach einer Rezidivoperation des progredienten Tumors mit anschließender First-line-Chemotherapie mit BCNU und Etoposid kein Ansprechen der First-line-Zytostatika zeigte. Durch die Neurochirurgische Klinik der FSU Jena wurde der Wirkstoff TMZ im Rahmen einer First-line-Chemotherapie erstmals im Juli 1999 an einen Patienten mit einem rezidivierenden Glioblastom verordnet.

Da in Deutschland die Zulassung für TMZ zur Therapie rezidivierender hochgradiger Gliome erst 1999 erfolgte, erhielten von den 32 Patienten, deren primäre Tumoroperation zwischen 1995 und 1998 stattfand, nur sieben (22%) im weiteren Therapieverlauf eine zytostatische Behandlung mit TMZ, weil zu diesem Zeitpunkt bereits ein Großteil der Glioblastompatienten am Tumorprogress verstorben war. In vier (57%) der sieben Fälle lag ein progredientes Gliom WHO III° und in drei (43%) Fällen ein progredientes Glioblastom WHO IV° vor.

Von den 156 Patienten, deren primäre Entfernung des hochgradigen Glioms zwischen 1999 und 2005 stattfand, erhielten hingegen 81 (52%) eine TMZ-Chemotherapie. Als Diagnose lag in 19 (23%) Fällen ein Gliom WHO III° und in 62 (77%) Fällen ein Glioblastom WHO IV° vor. Von den 19 Patienten mit einem Gliom WHO III° erhielt der Großteil (53%) TMZ erst im Progressions- oder Rezidivfall. Unter den 62 Glioblastompatienten wurde TMZ in den meisten Fällen (52%) im Rahmen der Primärtherapie eingesetzt.

Wie in Abb.38 dargestellt, schwankte die Anzahl der erstmalig mit TMZ therapierten Patienten in den Jahren von 1998 bis 2005 zwischen null und 28 Therapieanfängen pro Jahr.

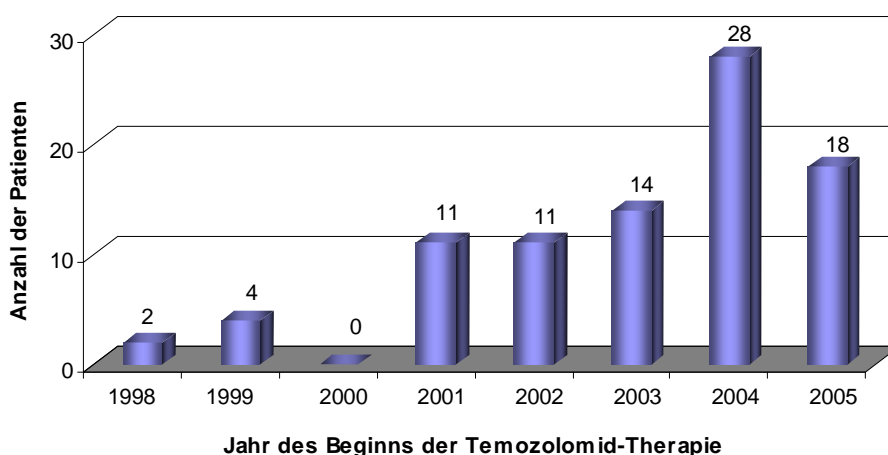


Abb.38. Anzahl der pro Jahr erstmalig mit Temozolomid therapierten Patienten

### 5.7.1 Art der Chemotherapie

Von den 88 Patienten, die mit Temozolomid therapiert wurden, bekamen 55 (62%) dieses Medikament als Monotherapie. Wie in Tabelle 34 dargestellt, wurden die restlichen 33 (38%) Patienten zusätzlich mit anderen Chemotherapeutika behandelt und erhielten somit eine Kombinationschemotherapie. Die Behandlung mit anderen Zytostatika erfolgte bei sieben (8%) Patienten vor und bei 26 (30%) nach der TMZ-Therapie. Somit erhielten 92% TMZ als First-line-Chemotherapie. Unter den sieben (8%) Patienten, bei denen TMZ als Second-line-Zytostatikum verabreicht wurde, erfolgte die primäre Chemotherapie bei fünf nach dem PCV-Schema, bei einem mit BCNU und Etoposid und bei einem anderen mit Topotecan.

Tabelle 34: Übersicht über die Verabreichung der TMZ-Chemotherapie

Art der TMZ-Chemotherapie			Stelle der TMZ-Chemotherapie					
	Anzahl	Prozent		Anzahl	Prozent		Anzahl	Prozent
<b>TMZ-Monotherapie</b>	55	<b>62,5</b>	<b>nur TMZ</b>	55	<b>62,5</b>	<b>First-line Chemo mit TMZ</b>	81	<b>92,0</b>
<b>Kombination mit mehreren Zytostatika</b>	33	37,5	<b>1. TMZ 2. andere Chemo</b>	26	29,5			
			<b>1. andere Chemo 2. TMZ</b>	7	8,0	<b>Second-line Chemo mit TMZ</b>	7	8,0

Bei 16 (18%) der 88 Patienten wurde postoperativ eine kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ durchgeführt. Bei diesen lag als Diagnose in 14 (88%) Fällen ein Glioblastom vor. In den restlichen zwei Fällen handelte es sich um einen (6%) Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom WHO III° und einen (6%) mit einem Oligoastrozytom WHO III°. Die Gabe von TMZ simultan zur Bestrahlung erfolgte erstmals im Juni 2003.

Bei 68 (77%) Patienten wurde mit der TMZ-Therapie erst nach Abschluss der Radiatio begonnen. In vier (5%) Fällen, bei denen die Strahlentherapie erst nach der Rezidivoperation erfolgte, wurde die TMZ-Therapie direkt nach der primären Tumorentfernung eingeleitet.

Nur 41 (47%) Patienten wurden im Rahmen der Primärtherapie der Gliome WHO III° oder IV° mit TMZ behandelt. Bei 47 (53%) Patienten lag bereits vor Beginn der Chemotherapie mit TMZ ein Rezidiv oder ein Progress der Tumorerkrankung vor.

67 (76%) Patienten, die zwischen 1995 und 2005 erstmals an einem hochgradigen Gliom in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena operiert wurden, erhielten ausschließlich hier ihre Chemotherapie mit TMZ. In zehn (11%) Fällen erfolgte die TMZ-Therapie hingegen allein durch die ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Innere Medizin II. Die restlichen 13% wurden gemeinsam von Ärzten der Klinik für Neurochirurgie und Innere Medizin II (6%), von privaten Onkologen (6%) oder während der Radiochemotherapie allein von den Strahlentherapeuten (1%) betreut.

### 5.7.2 Dosierung und Anzahl der Temozolomid-Zyklen

Bei den 16 (18%) Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ erhielten, wurde dieses täglich oral mit einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup>/d für 42 Tage gleichzeitig mit der fokalen Radiotherapie (60 Gy, angewendet in 30 Fraktionen) verabreicht.

Die TMZ-Monotherapiephase der 88 Patienten umfasste einen bis 27 Zyklen, die jeweils 28 Tage dauerten. Dabei wurde TMZ an den ersten fünf Tagen eingenommen, auf die eine 23-tägige Behandlungspause folgte. Ein Patient verstarb direkt nach der Radiochemotherapie und konnte somit keinen Zyklus der TMZ-Monotherapie erhalten. Während des ersten Zyklus der Monotherapie wurde TMZ in 26 (30%) Fällen mit einer reduzierten Dosierung von 150 mg/m<sup>2</sup>/d für fünf Tage verabreicht. Dabei handelte es sich um ältere Patienten, von denen sieben chemotherapeutisch vorbehandelt waren. Nach 23 Tagen Pause begann der zweite Zyklus mit einer Dosierungserhöhung auf 200 mg/m<sup>2</sup>/d, falls diese entsprechend der Toxizitätskriterien erlaubt war. 61 (69%) Patienten im guten Allgemeinzustand und ohne zytostatische Vorbehandlung erhielten direkt die volle Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup>/d. Wenn keine Toxizität auftrat, wurde diese beibehalten. Zur Toxizitätsbeurteilung wurden bei allen 88 Patienten wöchentliche Blutbildkontrollen durchgeführt. Dabei war ein komplettes Blutbild in der dritten Behandlungswoche von großer Bedeutung. Es entschied über mögliche Dosierungsreduktionen oder Therapieabbrüche.

Die minimale Anzahl an TMZ-Zyklen betrug null, da ein Patient direkt nach der Radiochemotherapie, noch vor Beginn der Monotherapie-Phase, verstarb. Die maximale Zyklenzahl betrug 27. Im Mittel erhielten die 88 Patienten  $6,5 \pm 0,6$  Zyklen TMZ. Der Median lag bei 5 Zyklen. Durchschnittlich wurden Patienten mit einem Gliom WHO III° mit  $8,6 \pm 1,2$  und Patienten mit einem Glioblastom mit  $5,7 \pm 0,7$  Zyklen TMZ behandelt.

Es zeigten sich signifikante ( $p=0,002$ ) Unterschiede bezüglich der Anzahl der verabreichten TMZ-Zyklen in Abhängigkeit vom WHO-Grad. Wie in Abb.39 zu erkennen, erhielten 61% der Patienten mit einem Gliom WHO III° mehr als sechs Zyklen TMZ. Glioblastompatienten hingegen wurden in 75% der Fälle mit weniger oder gleich sechs TMZ-Zyklen therapiert. Insgesamt wurde dem Großteil (66%) der Patienten nur bis zu sechs Zyklen TMZ verabreicht.

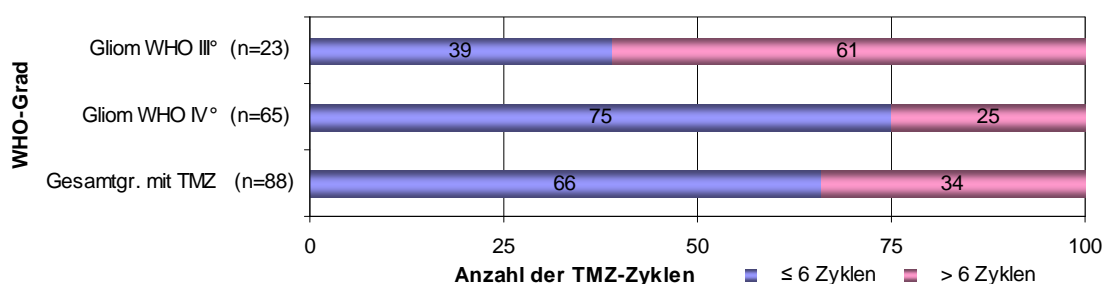


Abb.39 Übersicht über die Anzahl der verabreichten TMZ-Zyklen in Abhängigkeit vom WHO-Grad



### 5.7.3 Verträglichkeit/Nebenwirkungen

Insgesamt wurde Temozolomid von den Patienten gut vertragen. Die Angaben zu den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren nur bei 78 (89%) und zu den hämatologischen Nebenwirkungen bei 84 (96%) der 88 Patienten zu eruieren, da einige Gliompatienten bereits nach den ersten Zyklen verstarben und keine Aufzeichnungen zur Verträglichkeit und zu den Nebenwirkungen vorlagen. Die folgenden Angaben beziehen sich somit auf die Patienten, bei denen der Chemotherapieverlauf und dessen Nebenwirkungen dokumentiert wurden.

Zu den häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen von Temozolomid zählten die Reduktion des Allgemeinbefindens und gastrointestinale Probleme wie Übelkeit und Erbrechen. 58% der Patienten klagten über Abgeschlagenheit und Schwäche und 54% gaben einen Zustand des allgemeinen Unwohlseins an. Übelkeit trat in 41% und Erbrechen in 22% der Fälle auf. Diese Beschwerden waren meist vom Grad 1 oder 2 gemäß der CTC. Stellten sie sich nicht von allein ein, waren sie mit Hilfe von Antiemetika leicht beherrschbar. In nur 2% der Fälle wurde über schwere Übelkeit und Erbrechen berichtet.

Die Myelosuppression stellte die häufigste dosislimitierende Toxizität dar. Bei 26 (31%) Patienten traten Anormalitäten der Leukozyten auf. Leukopenien vom Grad 3 oder 4 nach CTC zeigten sich in 11% der Fälle, wobei es bei 5% zu lebensbedrohlichen Infektionen vom Grad 3 und 4 nach CTC kam. Diese führten zur Hospitalisierung und zum Absetzen von Temozolomid. Veränderungen der Thrombozyten wurden bei 52% der Patienten beobachtet. Bei 16% traten Thrombozytopenien vom Grad 3 und 4 nach CTC auf. Anämien fanden sich in 66% der Fälle, wobei es sich in 39% um Anämien vom Grad 1 nach CTC handelte.

Tabelle 35 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen, die gemäß der CTC bewertet und bereits registriert wurden, wenn sie nur einmalig während des Therapieverlaufs auftraten. Weiterhin findet man ihr Auftreten mit dem höchsten Grad, in dem sie jemals vorkamen.

Tabelle 35: Übersicht über die Nebenwirkungen der TMZ-Chemotherapie gemäß der CTC

Common Toxicity Criteria (CTC)	nicht-hämatologische Toxizität (n=78)									
	Grad 0 "keine"		Grad 1 "gering"		Grad 2 "mäßig"		Grad 3 "stark"		Grad 4 "lebensbedrohlich"	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Kopfschmerzen	53	67,9	21	<b>26,9</b>	4	5,1	0	0,0	0	0,0
Übelkeit	46	59,0	24	<b>30,8</b>	7	9,0	1	1,3	0	0,0
Erbrechen	61	78,2	11	<b>14,1</b>	5	6,4	1	1,3	0	0,0
Schwindel	67	85,9	11	<b>14,1</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
allg. Unwohlsein	36	46,2	36	<b>46,2</b>	5	5,7	1	1,3	0	0,0
Müdigkeit/Schwäche	33	42,3	44	<b>56,4</b>	1	1,3	0	0,0	0	0,0
Obstipation	64	82,1	13	<b>16,7</b>	0	0,0	1	1,3	0	0,0
Infektion	61	78,2	4	5,1	9	<b>11,5</b>	3	3,8	1	1,3
hämatologische Toxizität (n=84)										
Anämie	29	34,5	33	<b>39,3</b>	15	<b>17,9</b>	5	6,0	2	2,4
Leukopenie	58	69,0	8	9,5	9	<b>10,7</b>	7	8,3	2	2,4
Thrombozytopenie	40	47,6	14	<b>16,7</b>	17	<b>20,2</b>	9	<b>10,7</b>	4	4,8

#### 5.7.4 Wirkung/Ansprechen der Temozolomid-Therapie

Wie in Abb.40 dargestellt, schaffte es die TMZ-Chemotherapie in 54 (61%) der 88 Fälle, die Tumorerkrankung zu stabilisieren. Dabei war es bei 19 (22%) Patienten möglich, das Wachstum der hochgradigen Gliome für den Zeitraum von zwei Zyklen, bei 11 (13%) für vier Zyklen, bei sieben (8%) für sechs Zyklen, bei sieben (8%) für acht bis zehn Zyklen und bei zehn (11%) für mehr als zehn Zyklen konstant zu halten.

Weiterhin ist aus Abb.40 zu entnehmen, dass das Tumorwachstum bei Gliomen WHO III° in 74% und bei Glioblastomen in 57% der Fälle stabilisiert werden konnte.

In sieben (8%) Fällen kam es unter der Chemotherapie mit TMZ zur Teilremission und bei vier (5%) Patienten zur kompletten Remission des hochgradigen Glioms (Abb.40). Unter den sieben Patienten, bei denen eine partielle Remission erreicht wurde, lag in drei (43%) Fällen ein Gliom WHO III° und in vier (57%) Fällen ein Glioblastom vor. Die partielle Rückbildung der KM-anreichernden Strukturen fand bei je drei (43%) der sieben Patienten nach den ersten zwei oder vier Zyklen TMZ statt. Bei einer (14%) Patientin konnte diese nach 12 Zyklen der TMZ-Therapie beobachtet werden. Bei 13% der Gliome WHO III° und 6% der Glioblastome wurde eine Teilremission erreicht.

Bei zwei der Patienten (Oligoastrozytom WHO III° und Oligodendrogliom WHO III°), in deren MRT-Kontrollbefund ein teilweiser Rückgang der KM-Anreicherung zu erkennen war, fand sich in der nächsten MRT-Kontrolle eine komplette Tumorremission. Unter den vier Patienten, bei denen es zur Komplettremission des Glioms kam, lag in drei (75%) Fällen ein Gliom WHO III° mit oligodendroglialer Komponente und bei einer (25%) Patientin ein Glioblastom vor. In diesen vier Fällen wurde die Rückbildung aller KM-anreichernden Strukturen im MRT nach einem bis acht Zyklen TMZ erreicht. Bei Gliomen WHO III° zeigte sich die komplette Remission in 13% und bei Glioblastomen in 1% der Fälle.

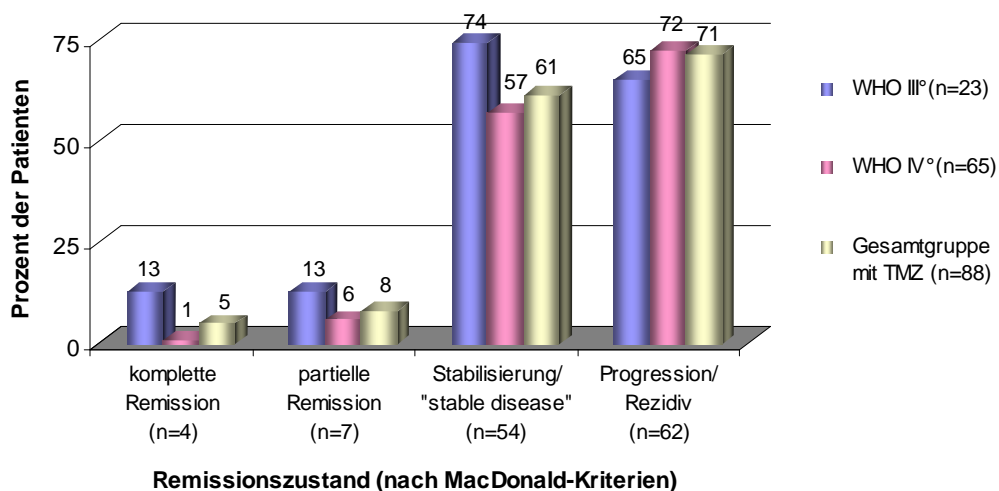


Abb.40. Überblick über den Therapieerfolg der TMZ-Therapie in Abhängigkeit vom WHO-Grad

Bei 11 (13%) Patienten lagen keine MRT-Befunde während der TMZ-Therapie vor. In diesen Fällen kann man von einer schnellen Progression der Tumorerkrankung ausgehen, da die Patienten nur einen oder zwei Zyklen der Chemotherapie erhielten und dann rasch verstarben, ohne dass eine weitere MRT-Kontrollaufnahme des Schädels durchgeführt werden konnte. In 62 (70%) Fällen zeigte sich in den regelmäßigen MRT-Verlaufskontrollen während der TMZ-Therapie eine Progression der Tumorerkrankung. Wie in Abb.41 zu erkennen, trat die Zunahme der KM-anreichernden Strukturen bei 27 (31%) Patienten bereits innerhalb der ersten zwei TMZ-Zyklen auf. In 25 (28%) Fällen kam es nach vier bis sechs Zyklen, bei vier (5%) Patienten nach acht bis zehn Zyklen und bei acht (9%) erst nach mehr als 12 Zyklen zum Fortschreiten der Tumorerkrankung unter der TMZ-Therapie.

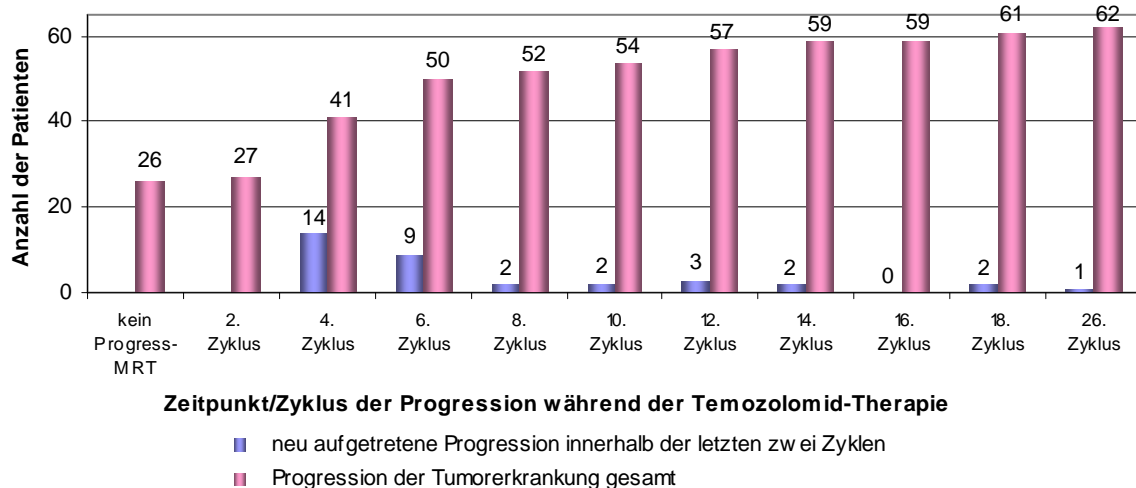


Abb.41. Überblick über den Zeitpunkt der Tumorprogression während der TMZ-Therapie

In den restlichen 15 (17%) Fällen war in den regelmäßigen MRT-Kontrollaufnahmen, die nach jedem zweiten TMZ-Zyklus durchgeführt wurden, bis zum Ende des Zeitraumes der Datenaufnahme am 31.10.2006 noch keine Progression des hochgradigen Glioms WHO III° oder IV° nachweisbar.

## 5.8 primäre Progression der hochgradigen Gliome

### 5.8.1 Zeitpunkt der primären Tumorprogression

Bei 47 (53%) der 88 Patienten mit TMZ-Therapie lag eine Progression oder ein Rezidiv des Glioms WHO III° oder IV° bereits vor dem Beginn der Chemotherapie mit TMZ vor.

Unter diesen 47 Patienten kam es in vier (5%) Fällen direkt nach der Tumorentfernung, noch bevor die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion beginnen konnte, zum Progress der Erkrankung. Bei 41 (47%) Patienten wurde im MRT nach der Radiatio eine Progression des Tumors nachgewiesen. Bei den anderen zwei Patienten trat während einer anderen First-line-

Chemotherapie als TMZ ein Rezidiv oder eine Progression des hochgradigen Glioms auf. Während der TMZ-Therapie fand sich ein primäres Fortschreiten der Erkrankung in 21 (24%) Fällen. Der genaue Zeitpunkt der ersten Tumorprogression ist in Abb.42 ersichtlich.

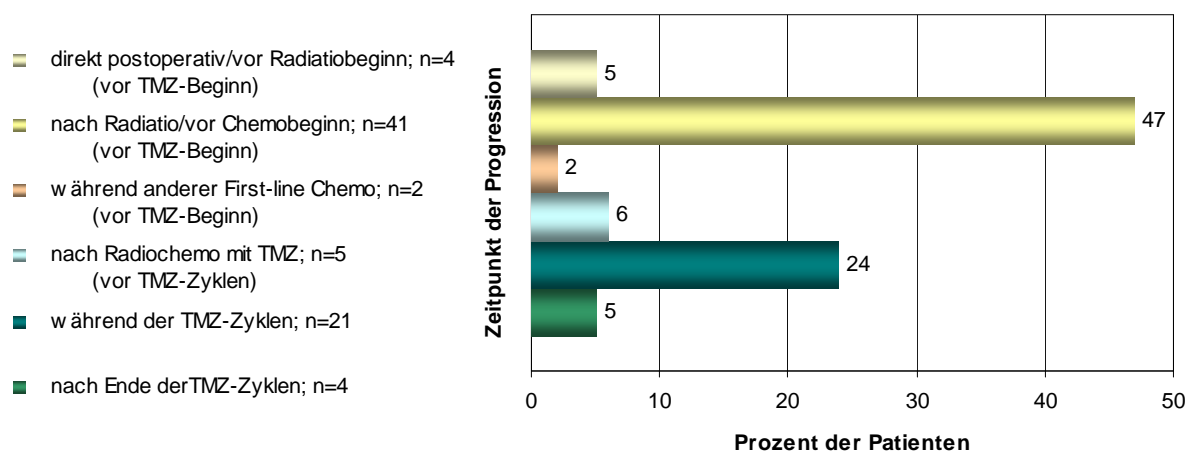


Abb.42. Überblick über den Zeitpunkt der Tumorprogression

### 5.8.2 Lokalisation der primären Tumorprogression

Wie in Tabelle 36 dargestellt, konnte bei 77 (88%) der 88 Patienten eine primäre Progression oder ein erstes Rezidiv der Tumorerkrankung im MRT festgestellt werden. In 84% der 77 Fälle konnte ein erneutes oder weiteres Wachstum des Tumors am ehemaligen Resektionsort nachgewiesen werden. Bei 18% der Patienten fand sich ein neu aufgetretener Tumor in anderer Lokalisation als das primäre Gliom. In 15% der Fälle fanden sich sowohl ein weiteres lokales Wachstum als auch ein Fernrezidiv.

Tabelle 36. Lokalisation der Tumorprogression/des Tumorrezidivs im MRT

Art des Rezidivs im MRT	Anzahl	Prozent	Zusammenfassung	
Lokalprogress	33	37,5	Lokalprogress/ -rezidiv n=74; (84,1%)	Fernprogress/ -rezidiv n=16; (18,2%)
Lokalrezidiv	28	31,8		
Lokalprogress + Fernrezidiv	9	10,2		
Lokalrezidiv + Fernrezidiv	4	4,5		
Fernrezidiv	3	3,4		
kein Rezidiv- oder Progress MRT vor Tod	6	6,8	keine Aussage möglich n=11; (12,5%)	
kein Rezidiv- oder Progress innerhalb der Nachbeobachtungszeit	5	5,7		
Gesamtpatienten mit TMZ-Therapie	88	100,0		

Sechs der 88 Patienten, die eine Chemotherapie mit TMZ erhielten, verstarben an der Progression der Tumorerkrankung noch bevor ein MRT zum Nachweis eines primären Fortschreitens gemacht werden konnte. Die restlichen fünf Patienten lebten bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit, in welcher während der MRT-Kontrollen noch kein primäres Rezidiv und keine Progression der hochgradigen Gliome WHO III° oder IV° diagnostiziert wurde.

### 5.8.3 Therapie der Tumorprogression

#### 5.8.3 a) Re-Tumorexstirpation

Wie in Tabelle 37 dargestellt, erhielten 27 (35%) der 77 Patienten mit Tumorprogression im Durchschnittsalter von  $48,2 \pm 2,1$  Jahren eine zweite Operation zur Tumorentfernung. Es war möglich, neun (12%) der Gliomrezidive makroskopisch total und 18 (23%) subtotal zu resektieren. Alle 27 Re-Tumorexstirpationen verliefen intraoperativ komplikationslos. Bei 23 Patienten wurden eine, bei drei Patienten zwei und bei einem drei Rezidivoperationen durchgeführt. Bei den restlichen 50 (65%) Patienten im Durchschnittsalter von  $57,8 \pm 2,0$  Jahren war keine Zweitoperation aufgrund der Tumorlokalisation in einer eloquenten Hirnregion oder des schlechten Allgemeinzustandes möglich.

#### 5.8.3 b) Radiatio

Weiterhin ist in Tabelle 37 zu erkennen, dass fünf (7%) der 77 Patienten beim Auftreten der primären Progression eine zweite Bestrahlung der erweiterten Tumorregion erhielten. Vier (5%) Patienten wurden hingegen erstmals nach dem Auftreten der Progression/des Rezidivs bestrahlt. Grund dafür war in drei der Fälle die Teilnahme an der NOA-04-Studie, in der die Radiatio erst nach Auftreten des Rezidivs des Glioms WHO III° vorgesehen war. In einem der vier Fälle lag ein Glioblastom bei einem 79-jährigen Patienten vor, bei dem aufgrund der erwarteten Toxizität der Radiatio der Temozolomid-Therapie der Vorrang gegeben wurde.

#### 5.8.3 c) Chemotherapie

In 56% der Fälle führte die primäre Progression der hochgradigen Gliome zum Beginn mit der First-line-Chemotherapie. In 16% wurde versucht, die First-line-Chemotherapie weiter zur Behandlung der Tumorerkrankung einzusetzen. Zur Umstellung von der First- zur Second-line-Chemotherapie führte das primäre Voranschreiten der Erkrankung in 14% der Fälle. Bei den restlichen 14% war der Allgemeinzustand so schlecht, dass die Chemotherapie abgebrochen wurde, ohne auf ein anderes Medikament zu wechseln. Bei 47 (53%) der 88 Patienten wurde beim Auftreten der Primärprogression mit der TMZ-Therapie begonnen.

Tabelle 37. Art der Therapie beim Auftreten der primären Tumorprogression

Art der Therapie der Primärprogression	Anzahl	Prozent	Details zur Therapie der Primärprogression	Anzahl	Prozent
Re-Tumorexstirpation	27	35,1	Totalexstirpation	9	11,7
			Subtotalexstirpation	18	23,4
Radiatio	9	11,7	erste Radiatio	4	5,2
			Re-Radiatio	5	6,5
Chemotherapie	66	85,7	Beginn der First-line-Chemo	43	55,8
			weitere Gabe der First-line-Chemo	12	15,6
			Wechsel auf Second-line-Chemo	11	14,3
keine weitere Therapieoption	11	14,3	keine weitere Therapieoption	11	14,3
Gesamtpatienten mit Progression	77	100,0	Gesamtpatienten mit Progression	77	100,0

Wie in Tabelle 38 dargestellt, fand beim Auftreten einer Progression unter der First-line-Chemotherapie in 33 (38%) Fällen ein Wechsel der Zytostatika statt, wobei zehn (11%) Patienten im Anschluss an die TMZ-Therapie das PCV-Schema, vier (5%) Hydroxyurea allein, vier (5%) eine Kombination aus Imatinib und Hydroxyurea, vier (5%) liposomales Doxorubicin, zwei (2%) BCNU und einer (1%) ACNU erhielt. In acht (9%) Fällen fand der Wechsel von einem anderen First-line-Zytostatikum auf die Second-line-Therapie mit TMZ statt. Bei einem Progress unter der Second-line-Chemotherapie wurde in 12 (14%) Fällen nochmals die Medikation geändert. Auch im Rahmen der Third-line-Chemotherapie kam das PCV-Schema bei vier (5%) Patienten zum Einsatz. In den vier (5%) Fällen, bei denen Hydroxyurea als Second-line-Zytostatikum allein nicht die erwünschte Wirkung brachte, wurde die Kombination aus Hydroxyurea und Imatinib als dritte Option versucht. Zwei (2%) Patienten erhielten liposomales Doxorubicin und bei einem (1%) Patienten wurde eine experimentelle Immuntherapie mit intraläsionaler Applikation von Antisensemolekülen gegen TGF- $\beta$ 2 angewendet. Ein Glioblastompatient, der nach subtotaler Tumorexstirpation und anschließender Radiatio eine Progression erlitt, wurde primär mit zwei Kursen BCNU und Etoposid chemotherapeutisch behandelt. Nach einem weiteren Progress erhielt er 13 Zyklen Temozolomid, welches zunächst eine partielle Remission bewirkte. Bei Fortschreiten der Erkrankung unter TMZ wurde bei diesem Patienten als dritte Option eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Auch dieser Therapieversuch blieb erfolglos.

Bei drei (3%) Patienten wurde eine Fourth-line-Chemotherapie verabreicht, wobei in zwei (2%) Fällen das liposomale Doxorubicin und bei einem (1%) Patienten die Kombination aus ACNU und Teniposid zum Einsatz kamen.

Tabelle 38. Übersicht über die Gabe der verschiedenen Chemotherapeutika

Zytostatikum/ Art der Chemotherapie	Stellenwert der Chemotherapie							
	First-line		Second-line		Third-line		Fourth-line	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Temozolomid	81	<b>92,0</b>	8	<b>9,2</b>	0	0,0	0	0,0
PCV	5	<b>5,8</b>	10	<b>11,4</b>	4	<b>4,5</b>	0	0,0
ACNU	0	0,0	1	<b>1,1</b>	0	0,0	0	0,0
ACNU + Teniposid	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	<b>1,1</b>
BCNU	0	0,0	2	<b>2,3</b>	0	0,0	0	0,0
BCNU + Etoposid	1	<b>1,1</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Topotecan	1	<b>1,1</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0
liposomales Doxorubicin	0	0,0	4	<b>4,5</b>	2	<b>2,3</b>	2	<b>2,3</b>
Hydroxyurea	0	0,0	4	<b>4,5</b>	0	0,0	0	0,0
Hydroxyurea + Imatinib	0	0,0	4	<b>4,5</b>	4	<b>4,5</b>	0	0,0
Immuntherapie	0	0,0	0	0,0	1	<b>1,1</b>	0	0,0
Hochdosischemotherapie mit Carboplatin, Etoposid + Thiotepa + autologe Stammzelltransplantation	0	0,0	0	0,0	1	<b>1,1</b>	0	0,0
Summe	88	<b>100,0</b>	33	<b>37,5</b>	12	<b>13,5</b>	3	<b>3,4</b>

## 5.9 Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchung

Die Patienten mit TMZ-Chemotherapie, die zum Zeitpunkt des Beginns der Doktorarbeit im Oktober 2005 noch lebten und an den regelmäßigen Nachkontrollen der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena teilnahmen, wurden im Rahmen der Tumorsprechstunde mindestens einmalig, wenn möglich zwei Mal bis zum 31.10.2006 nachuntersucht. Insgesamt handelte es sich dabei um 18 von 88 Patienten, die eine Chemotherapie mit TMZ erhielten. Von diesen wurden acht (44%) einmalig und zehn (56%) zweimalig im Abstand von drei bis vier Monaten nachuntersucht. 12 (67%) der 18 Patienten lebten bis zum Ende des Nachuntersuchungszeitraumes am 31.10.2006. Sechs (33%) von ihnen sind in dieser Zeit bereits an der Progression des hochgradigen Glioms verstorben. Die zwei Patienten, die bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes noch lebten, jedoch nur ein Mal nachuntersucht wurden, befanden sich bereits in einem schlechten Allgemeinzustand und waren pflegebedürftig, sodass die Teilnahme an den klinischen Nachkontrollen nicht mehr möglich war.

### 5.9.1 Charakterisierung der nachuntersuchten Patientengruppe

#### 5.9.1 a) Geschlechter- und Altersverteilung

Bei den 18 nachuntersuchten Patienten handelte es sich um 11 (61%) Männer und sieben (39%) Frauen im Durchschnittsalter von  $48,3 \pm 3,1$  Jahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 3:2. Der Altersmedian lag bei 47,5 Jahren, wobei die jüngste Patientin 22 Jahre und die Älteste 69 Jahre alt war. Bei beiden Patientinnen lag als Diagnose ein Glioblastom vor. Acht (44%) Patienten befanden sich im Alter zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr. Je fünf (28%) waren jünger als 40 und älter als 60 Jahre.

#### 5.9.1 b) Diagnosenverteilung, Art der Tumorexstirpation und Radiatio

Unter den hochgradigen Gliomen zeigten sich in der Histologie 14 (78%) Glioblastome, zwei (11%) Astrozytome WHO III° und zwei (11%) Oligoastrozytome WHO III°. Somit machte das Glioblastom auch unter den 18 Patienten, die an den klinischen Nachuntersuchungen im Rahmen der neurochirurgischen Tumorsprechstunde teilnahmen, den häufigsten Tumor unter den hochgradigen Gliomen aus.

Bei allen 18 Patienten fand eine maximal mögliche Tumorentfernung statt. Der Großteil (67%) der hochgradigen Gliome wurde subtotal entfernt. Fünf (28%) Patienten erhielten eine makroskopisch komplette Exstirpation und in einem (5%) Fall wurde eine stereotaktische Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die zwei (100%) Astrozytome WHO III° wurden subtotal exstirpiert, ein (50%) Oligoastrozytom WHO III° konnte makroskopisch total und das andere (50%) subtotal entfernt werden. Von den 14 Glioblastomen wurden neun

(64%) teilreseziert, vier (29%) makroskopisch komplett entfernt und bei einem (7%) erfolgte eine stereotaktische Biopsie. Alle 18 Patienten erhielten postoperativ eine Bestrahlung der erweiterten Tumorregion. 15 (83%) von ihnen erhielten die Radiatio (39%) beziehungsweise die simultane Radiochemotherapie mit TMZ (44%) direkt nach der Primäroperation des hochgradigen Glioms. In den restlichen drei (17%) Fällen fand die Bestrahlung erst nach der Rezidivoperation des Glioms WHO III° statt, da bei ihnen aufgrund der Teilnahme an der NOA-04-Studie die Radiatio erst im Rahmen der Rezidivbehandlung vorgesehen war.

### **5.9.2 Anzahl der Temozolomid-Zyklen**

Alle 18 Patienten erhielten TMZ als First-line-Chemotherapie. In vier (22%) Fällen lag vor dem Beginn der TMZ-Therapie bereits eine Progression oder ein Rezidiv vor. In 14 (78%) Fällen fand sich vor dem Therapiebeginn im MRT kein Fortschreiten der Erkrankung.

Acht (44%) der 18 Gliompatienten erhielten TMZ bereits simultan zur Bestrahlung mit einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup>/d für 42 Tage. Bei den restlichen zehn (56%) Patienten begann die Therapie direkt als Monotherapiephase zirka vier Wochen nach Beendigung der Radiatio. In dieser Phase wurde TMZ mit einer Dosierung von 150 mg/m<sup>2</sup>/d oder 200 mg/m<sup>2</sup>/d für fünf Tage verabreicht, auf die eine 23-tägige Behandlungspause folgte. Die minimale Anzahl an TMZ-Zyklen der 18 nachuntersuchten Patienten betrug eins, das Maximum betrug 27.

Im Mittel erhielten die Patienten  $11,5 \pm 2,0$  Zyklen, der Median lag bei 11 Zyklen. Sechs (33%) Patienten wurden mit weniger, 12 (67%) mit mehr als sechs Zyklen TMZ therapiert. Davon erhielten alle vier (100%) Patienten mit einem Gliom WHO III° mehr als sechs TMZ-Zyklen. Von den 14 Glioblastompatienten wurden sechs (43%) mit bis zu sechs Zyklen und acht (57%) mit mehr als sechs Zyklen TMZ behandelt.

Zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung befanden sich zwei Patienten im Zustand nach der simultanen Radiochemotherapie mit TMZ. Der Patient mit den meisten TMZ-Zyklen befand sich im Zustand nach dem 26. Zyklus. Im Mittel hatten die 18 Patienten zum ersten Nachuntersuchungszeitpunkt  $7,3 \pm 1,6$  Zyklen TMZ erhalten. Der Median lag bei 6,5 Zyklen.

### **5.9.3 Symptomatik**

#### **5.9.3 a) Neurologie**

Hirndrucksymptome zeigten sich zum Zeitpunkt der ersten klinischen Nachuntersuchung, wie in Abb.43 dargestellt, bei fünf (28%) der 18 Patienten, wobei Kopfschmerzen in allen fünf Fällen auftraten. Drei (17%) von ihnen klagten zusätzlich über Übelkeit und zwei (11%) über Erbrechen. Bei acht (44%) Patienten waren postoperativ bereits ein oder mehrere epileptische Anfälle aufgetreten. Weiterhin ist aus Abb.43 zu entnehmen, dass 12 (67%) der 18 Patienten



neurologische Defizite aufwiesen. Unter den neurologischen Defiziten stand das Auftreten fokaler neurologischer Defizite bei 11 (61%) Patienten im Vordergrund. In neun (50%) Fällen ließen sich psychische Störungen und in vier (22%) Fällen neuropsychologische Defizite nachweisen. Unter den fokalen neurologischen Defiziten standen sowohl die Hemiparesen als auch die Koordinationsstörungen mit je 50% an erster Stelle der Häufigkeitsstatistik. Unter den Koordinationsstörungen fanden sich am häufigsten Dysmetrien und Dysdiadochokinesen mit je 33%. In sechs (33%) Fällen lag eine Facialisparesie vor. Weiterhin fanden sich während der neurologischen Untersuchungen in sechs (33%) Fällen Sensibilitätsstörungen in Form von Hypästhesien. Vier (22%) dieser Patienten mit Hyästhesien berichteten zusätzlich über das Vorhandensein von Parästhesien. Unter den psychischen Störungen zeigten sich meist Konzentrationsstörungen die mit einer Häufigkeit von 50% auftraten. Ferner fielen bei 44% Verlangsamungen auf. Fremdanamnestisch wurde in 33% über Wesensveränderungen berichtet. Unter den neuropsychologischen Defiziten waren die motorische, die sensorische und die amnestische Aphasie mit je 17% am häufigsten zu finden.

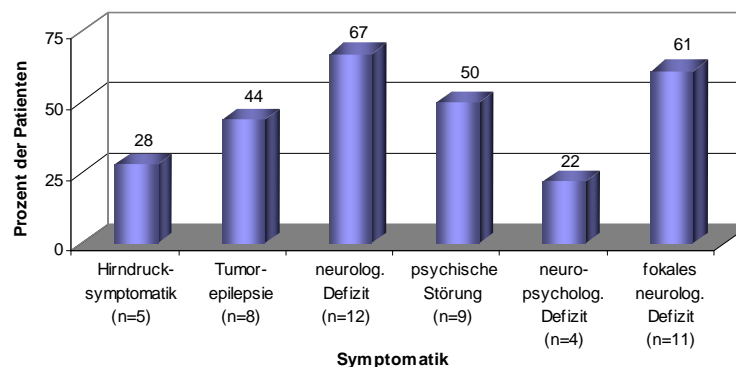


Abb.43. Symptomatik der 18 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung

### 5.9.3 b) Karnofsky-Index (KPS)

Wie in Abb.44 zu erkennen, wiesen 13 (72%) der 18 Patienten zum Zeitpunkt der ersten klinischen Nachuntersuchung einen Karnofsky-Index von 70 bis 100 Prozent auf. Fünf (28%) Patienten zeigten einen KPS von 20 bis 60 Prozent. Beim Vergleich des KPS zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung mit dem postoperativen KPS, findet sich in 44% keine Änderung, in 17% eine Verbesserung und in 39% eine Verschlechterung.

Zehn (56%) der 18 Patienten konnten zweimalig im Abstand von drei bis vier Monaten nachuntersucht werden. Bei diesen zehn Patienten lag der Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der zweiten klinischen Nachuntersuchung im Bereich zwischen 70 und 90 Prozent (Abb.44). Bei acht (44%) Patienten war eine zweite Untersuchung nicht möglich, da sechs von ihnen bereits an der Tumorprogression verstorben waren und zwei mit einem schlechten Allgemeinzustand im Pflegeheim oder Hospiz waren und dort im Sterben lagen. Bei ihnen betrug der Karnofsky-

Index zum Zeitpunkt der zweiten klinischen Nachuntersuchung null bis 30 Punkte. Vergleicht man die Prozentzahlen zum Zeitpunkt der ersten mit denen zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung, findet man bei einer Hälfte der Patienten keine Änderung und bei der anderen Hälfte eine Verschlechterung der Karnofsky-Indizes.

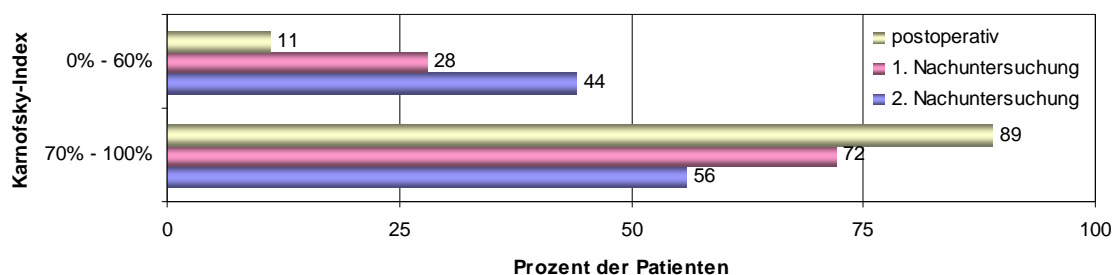


Abb.44. Gegenüberstellung der Karnofsky-Indizes der 18 nachuntersuchten Patienten postoperativ und zum Zeitpunkt der ersten und zweiten klinischen Nachuntersuchung

#### 5.9.4 Verträglichkeit/Nebenwirkungen der Temozolomid-Chemotherapie

Von den 18 nachuntersuchten Patienten wurden als häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkungen die Reduktion des Allgemeinbefindens und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen genannt. 14 (78%) Patienten klagten über Müdigkeit und Schwäche und 12 (67%) gaben einen Zustand des allgemeinen Unwohlseins während der Therapie an (Tabelle 39). 28% berichteten über Kopfschmerzen und 22% über Schwindel während der ersten Tage der TMZ-Zyklen. Übelkeit trat in 39% und Erbrechen in 22% der Fälle auf. Diese Symptome wurden nur vom Grad 1 oder 2 nach CTC angegeben. Falls sie sich nicht spontan einstellten, waren sie durch die Gabe von Antiemetika (Ondansetronen/Zofran®) leicht zu beheben. Keiner der 18 Patienten klagte über schwere Übelkeit und Erbrechen. Fünf (28%) Patienten berichteten über Obstipation seit dem Beginn der Chemotherapie mit TMZ.

Die Myelosuppression stellte die häufigste dosislimitierende Toxizität dar. Wie in Tabelle 39 dargestellt, fanden sich Anämien in 50% der Fälle. Dabei handelte es sich in 17% um Anämien vom Grad 1, in 28% vom Grad 2 und in 5% vom Grad 3 nach CTC. Bei fünf (28%) Patienten traten Anormalitäten der Leukozyten auf. Leukopenien vom Grad 3 oder Grad 4 nach CTC zeigten sich in je einem (6%) der fünf Fälle, wobei es bei einer Patientin zu einer lebensbedrohlichen Infektion vom Grad 4 nach CTC in Form einer Pneumonie kam. Diese führte zur Hospitalisierung mit intensivmedizinischer Betreuung der Patienten und zum Absetzen von TMZ. Veränderungen der Thrombozyten wurden in 39% der Fälle beobachtet. Bei 28% traten Thrombozytopenien vom Grad 1 und 2, bei 11% vom Grad 3 und Grad 4 nach CTC auf. Alle hämatologischen Veränderungen vom Grad 3 und 4 gemäß CTC führten zum vorläufigen Abbruch der TMZ-Therapie, welche in den meisten Fällen nach Normalisierung der Blutwerte in reduzierter Dosierung fortgesetzt wurde.

Tabelle 39. Übersicht über die Nebenwirkungen der TMZ-Therapie bei den 18 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung

Common Toxicity Criteria (CTC)	nicht-hämatologische Toxizität									
	Grad 0 "keine"		Grad 1 "gering"		Grad 2 "mäßig"		Grad 3 "stark"		Grad 4 "lebensbedrohlich"	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Kopfschmerzen	13	72,2	5	27,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Übelkeit	11	61,1	6	33,3	1	5,6	0	0,0	0	0,0
Erbrechen	14	77,8	3	16,7	1	5,6	0	0,0	0	0,0
Schwindel	14	77,8	3	16,7	1	5,6	0	0,0	0	0,0
allg. Unwohlsein	6	33,3	11	61,1	1	5,6	0	0,0	0	0,0
Müdigkeit/ Schwäche	4	22,2	13	72,2	1	5,6	0	0,0	0	0,0
Obstipation	13	72,2	5	27,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Infektion	15	83,3	1	5,6	1	5,6	0	0,0	1	5,6
	hämatologische Toxizität									
	Grad 0 "keine"		Grad 1 "gering"		Grad 2 "mäßig"		Grad 3 "stark"		Grad 4 "lebensbedrohlich"	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Anämie	9	50,0	3	16,7	5	27,8	1	5,6	0	0,0
Leukopenie	12	66,7	3	16,7	0	0,0	1	5,6	1	5,6
Thrombozytopenie	10	55,6	3	16,7	2	11,1	1	5,6	1	5,6

### 5.9.5 Wirkung der Temozolomid-Chemotherapie

Nach Abschluss der Radiatio oder der kombinierten Radiochemotherapie mit TMZ sowie nach jedem zweiten TMZ-Monotherapie-Zyklus wurde bei den Patienten zur Kontrolle des Therapieansprechens ein MRT mit Kontrastmittel durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigte sich bei sechs (33%) Patienten eine Stabilisierung des Vorbefundes nach subtotaler Entfernung des hochgradigen Glioms. Bei einem (6%) Patienten war eine Konstanz nach makroskopisch totaler Exstirpation des Tumors zu verzeichnen. In zehn (56%) Fällen fanden sich jedoch eine Progression oder ein Rezidiv der hochgradigen Gliome. Eine Teilremission nach subtotaler Tumorentfernung lag bei einem (6%) Patienten vor.

### 5.9.6 Wechsel der Therapie bei Progression

Zehn (56%) der 18 Patienten erhielten als einziges Zytostatikum zur Behandlung ihrer Tumorerkrankung TMZ. In acht (44%) Fällen wurde beim Auftreten einer Progression oder eines Rezidivtumors auf ein anderes Chemotherapeutikum gewechselt. In vier (22%) Fällen erfolgte eine Umstellung auf das PCV-Schema als Second-line-Therapie. Bei zwei (11%) Patienten wurde die Therapie mit Imatinib und Hydroxyurea begonnen. In den restlichen zwei (11%) Fällen wurde erst eine Behandlung mit Hydroxyurea allein angefangen und beim Ausbleiben des Therapieansprechens Imatinib hinzugegeben. Bei Patienten, die beim Auftreten der Tumorprogression einen schlechten Karnofsky-Index aufwiesen, wurden die spezifischen antineoplastischen Maßnahmen abgebrochen und rein symptomatisch therapiert. Sie erhielten Antiemetika, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Opiate, um Hirndrucksymptome, Epilepsien und Schmerzen zu vermeiden. Gegebenenfalls wurden Patienten im Terminalstadium auf eine Palliativstation oder in ein Hospiz eingewiesen.

## 5.10 Überlebenszeiten

Da der histologisch bestimmte WHO-Grad der hochgradigen Gliome als wichtigster therapieunabhängiger Prognosefaktor gilt (Schabet und Weinauer 2003), wurden sowohl die progressionsfreie mediane Überlebenszeit (PFS) als auch die mediane Überlebenszeit (MÜZ) in Hinblick auf den WHO-Grad betrachtet, sofern die Patientengruppen groß genug waren. Weiterhin wurde geprüft, ob das Vorliegen eines Rezidivs oder einer Tumorprogression vor Beginn der Chemotherapie einen Einfluss auf die Überlebenszeiten hatten. Diese Betrachtung erfolgte ebenfalls in Abhängigkeit von der Größe der Patientengruppen.

Als weitere prognostische Faktoren gelten das Patientenalter, der Karnofsky-Index (KPS) und das Ausmaß der Tumorreduktion (Schabet und Weinauer 2003, Mirimanoff 2007). Alle diese Parameter müssten parallel in einen statistischen Vergleich eingehen. Aber die dann nach der Aufteilung resultierenden Patientengruppen wären für eine statistische Bewertung zu klein gewesen, so dass letztendlich keinerlei Aussage möglich gewesen wäre. Aus diesem Grund konnten nicht alle Prognoseindizes gleichzeitig in die Analyse der Überlebenszeiten eingeschlossen werden. Die Aufteilung der Patientengruppen und die Aussagen bezüglich des Überlebens beschränkten sich somit auf die wichtigsten Prognosefaktoren, wohl wissend dass die erhaltenen Ergebnisse nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben würden. Das hatte also den Nachteil, dass selbst diese Auswertung letztlich statistisch nicht korrekt ist.

### 5.10.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) der Patienten mit TMZ-Therapie

Die 23 Patienten mit einem Gliom WHO III° zeigten mit  $14,0 \pm 3,1$  Monaten ein signifikant ( $p=0,004$ ) längeres progressionsfreies Intervall als die 65 Glioblastompatienten, die ein progressionsfreies Überleben von  $6,0 \pm 1,1$  Monaten aufwiesen (Abb.45). Die übrigen Prognosefaktoren: Alter, KPS und Resektionsausmaß, konnten bei der Betrachtung der progressionsfreien Intervalle der Gliome WHO III° und IV° aufgrund der dafür zu kleinen Patientenkollektive nicht berücksichtigt werden.

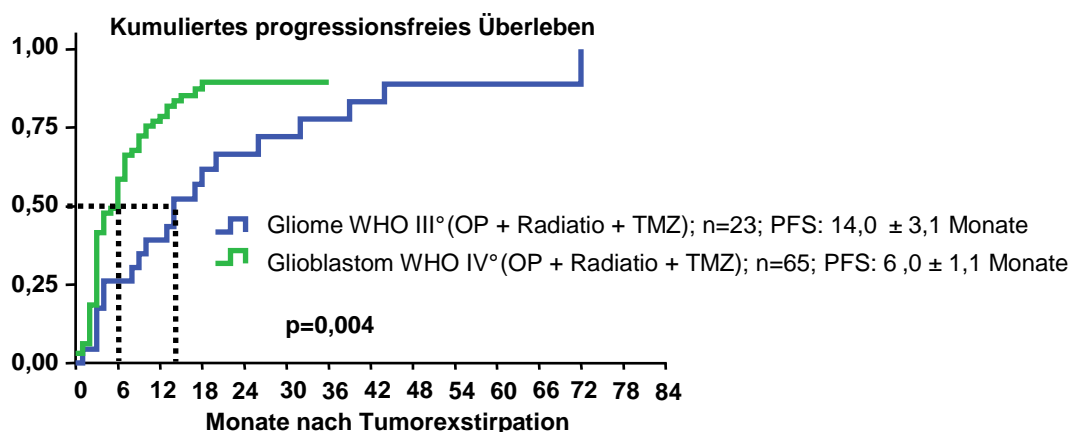


Abb.45. PFS der Patienten mit TMZ in Abhängigkeit vom WHO III° oder IV°

### 5.10.1 a) PFS der Gliom-WHO III°-Patienten mit TMZ primär/im Rezidivfall

Unter den 23 Patienten mit einem Gliom WHO III° wurde TMZ in neun (39%) Fällen primär und in 14 (61%) Fällen im Rahmen der Rezidivtherapie eingesetzt.

Das progressionsfreie Intervall für alle 23 Patienten mit einem Gliom WHO III° und TMZ-Therapie betrug  $14,0 \pm 3,1$  Monate (Abb.45). Bei den neun Patienten mit primärer TMZ-Therapie war die PFS mit  $26,0 \pm 12,1$  Monaten doppelt so lang wie bei den 14 Patienten, die bereits ein Rezidiv vor Therapiebeginn aufwiesen. Bei ihnen betrug die PFS  $13,0 \pm 4,7$  Monate. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ( $p=0,315$ ). Wie bereits erwähnt, konnten die übrigen Prognoseindizes bei dem kleinen Patientenkollektiv nicht berücksichtigt werden.

### 5.10.1 b) PFS der Glioblastompatienten mit TMZ primär/im Rezidivfall

Unter den 65 Glioblastompatienten wurde Temozolomid in 32 (49%) Fällen primär und in 33 (51%) Fällen im Rahmen der Rezidivbehandlung appliziert. Alle 65 Patienten mit einem Glioblastom zusammen betrachtet, zeigten ein rezidivfreies Überleben von  $6,0 \pm 1,1$  Monaten. Bei den Patienten mit primärer TMZ-Therapie konnte ein progressionsfreies Intervall von  $7,0 \pm 0,7$  Monaten beobachtet werden, dass signifikant ( $p<0,001$ ) länger war als bei denen mit Beginn der TMZ-Therapie nach eingetretenem Rezidiv mit  $3,0 \pm 0,3$  Monaten (Abb.46).

Auch hier war die zusätzliche Berücksichtigung der übrigen Prognoseindizes, wie Alter, KPS und Ausmaß der Tumorexstirpation, aufgrund der kleinen Patientenkollektive statistisch nicht sinnvoll. Welchen Einfluss das auf die oben genannten Ergebnisse hatte, wird anschließend im Rahmen der Diskussion besprochen.

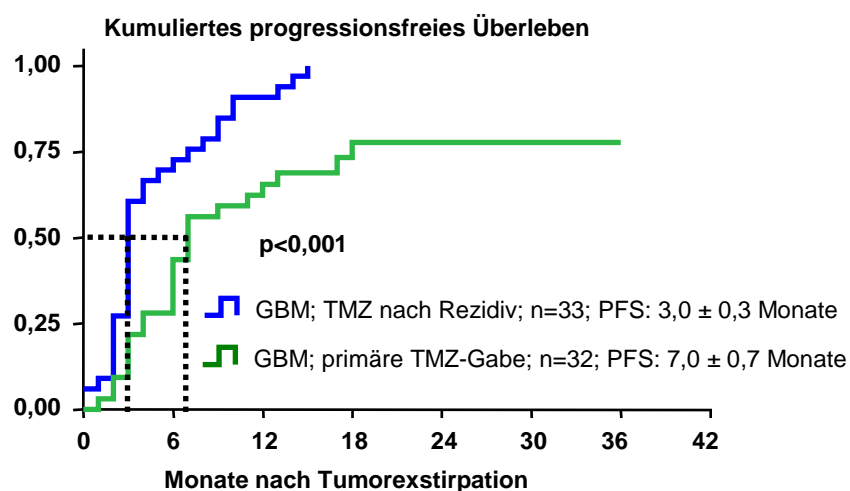


Abb.46. PFS der Glioblastompatienten mit TMZ (n=65) in Abhängigkeit von der TMZ-Gabe in der Primär- oder Rezidivtherapie

### 5.10.2 Gesamtüberleben/mediane Überlebenszeit (MÜZ)

#### 5.10.2 a) MÜZ der Glioblastompatienten in Abhängigkeit von der Therapie

Unter den 141 Glioblastompatienten zeigten sich, wie in Abb.47 dargestellt, signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) der MÜZ in Abhängigkeit von der postoperativen Therapie.

Auch hier konnten nicht alle Prognoseparameter gleichzeitig in die Analyse einbezogen werden, da dann die Patientengruppen zu klein gewesen wären und eine statistisch gestützte Aussage nicht möglich gewesen wäre. Es ist aber sehr wohl klar, dass sich eine mediane Überlebenszeit nicht nur durch die Gabe von TMZ ändert. Auch das Ausmaß der operativen Tumorreduktion, der postoperative Karnofsky-Index sowie das Patientenalter haben einen relevanten Einfluss auf das mediane Überleben, der aus genannten Gründen nicht mit erfasst werden kann. Nach der Darstellung der Ergebnisse werden diese vor oben genanntem Hintergrund nachfolgend diskutiert.

Die 18 Glioblastompatienten, deren Tumor ausschließlich exstirpiert wurde, lebten im Median noch  $1,0 \pm 0,3$  Monate nach der Tumorentfernung (Abb.47).

In den 54 Fällen, in denen eine postoperative Bestrahlung der erweiterten Tumorregion stattfand, konnte eine mediane Überlebenszeit von  $5,0 \pm 0,6$  Monaten erreicht werden.

Vier Patienten erhielten nach der Operation und Radiatio eine adjuvante Therapie mit einem anderen Zytostatikum als TMZ. In diesen Fällen stieg die MÜZ auf  $9,0 \pm 4,0$  Monate an.

Die 65 Glioblastompatienten, die nach der Tumorexstirpation und Bestrahlung eine Therapie mit TMZ erhielten, erreichten eine MÜZ von  $13,0 \pm 0,5$  Monaten.

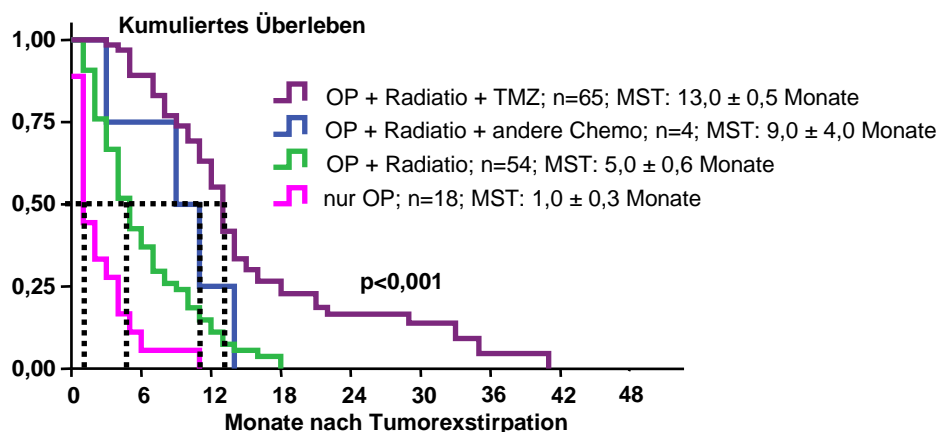


Abb.47. MÜZ der Glioblastompatienten in Abhängigkeit von der Therapie (n=141)

### 5.10.2 b) Langzeitgabe von TMZ bei Patienten mit einem Gliom WHO III°

Tabelle 40 zeigt, dass sich die Stichproben der Patienten mit einem Gliom-WHO III° mit alleiniger Radiatio und mehr oder weniger als sechs Zyklen TMZ nicht signifikant in der Verteilung der prognostisch wichtigen Faktoren Alter ( $p=0,450$ ), Karnofsky-Index ( $p=0,231$ ) und Ausmaß der Tumorentfernung ( $p=0,294$ ) unterschieden. Hier ist jedoch erwähnenswert, dass unter den Patienten, die postoperativ nur eine Radiatio erhielten, in 50% der Fälle eine makroskopisch totale Tumorentfernung durchgeführt wurde. In den Gruppen mit TMZ-Therapie wurde das Gliom WHO III° am häufigsten subtotal ( $\leq 6$  TMZ-Zyklen: 56%,  $> 6$  TMZ-Zyklen: 64%) exstirpiert.

Tabelle 40. Verteilung der Prognosefaktoren innerhalb der verschiedenen Therapiegruppen

Prognosefaktor	Ausprägung des Prognosefaktors	nur OP + Radiatio (n=12)		$\leq 6$ Zyklen TMZ (n=9)		$> 6$ Zyklen TMZ (n=14)		p
		n	% von OP + Radiatio	n	% von $\leq 6$ TMZ-Zyklen	n	% von $> 6$ TMZ-Zyklen	
Alter	< 60 Jahre	8	66,7	6	66,7	12	85,7	0,450
	$\geq 60$ Jahre	4	33,3	3	33,3	2	14,3	
Karnofsky-Index	< 70 Punkte	0	0,0	1	11,1	3	21,4	0,231
	$\geq 70$ Punkte	12	100,0	8	88,9	11	78,6	
Resektionsausmaß	stereotakt. Biopsie	3	25,0	2	22,2	1	7,1	0,294
	Subtotalexstirpation	3	25,0	5	55,6	9	64,3	
	Totalexstirpation	6	50,0	2	22,2	4	28,6	

Es zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p=0,023$ ) der medianen Überlebenszeiten der Patienten mit einem Gliom-WHO III° in Abhängigkeit von den drei Therapieoptionen (Abb.48). Die 12 Patienten ohne adjuvante Chemotherapie, die nach der Tumorentfernung ausschließlich eine Bestrahlung der erweiterten Tumorregion erhielten, zeigten eine mediane Überlebenszeit von  $52,0 \pm 45,4$  Monaten.

Die 23 Patienten, denen postoperativ während oder nach der Radiatio eine Chemotherapie mit TMZ appliziert wurde, wiesen insgesamt eine MÜZ von  $32,0 \pm 5,2$  Monaten auf, wobei in den Fällen mit bis zu sechs Zyklen TMZ (n=9) ein medianes Überleben von  $19,0 \pm 3,3$  Monaten nachgewiesen wurde. Die 14 Patienten mit mehr als sechs Zyklen TMZ erreichten eine signifikant ( $p=0,001$ ) längere MÜZ von  $83,0 \pm 29,7$  Monaten. Auch hier war eine multivariate Analyse mit simultanem Einfließen aller Prognosefaktoren letztlich nicht möglich, da dann die Patientengruppen wieder zu klein geworden wären. Somit ist auch dieses Ergebnis in seiner Aussagekraft beschränkt und wird in der Diskussion weiter erläutert. In Tabelle 41 sind die Überlebenszeiten der 14 Patienten mit einem Gliom-WHO III°, die mehr als sechs TMZ-Zyklen erhielten, einzeln für die Diagnosen in Abhängigkeit von der Zyklenzahl aufgeschlüsselt. Dabei zeigt sich, dass die am häufigsten gegebenen TMZ-Zyklen über zirka anderthalb Jahre verabreicht wurden. Der Endpunkt dieser Erfassung war bis zum

Ende des Nachbeobachtungszeitraumes am 31.10.2006 noch nicht erreicht, da zu diesem Zeitpunkt aus der Patientengruppe mit einem Astrozytom WHO III° noch drei, mit einem Oligodendrogliom WHO III° noch zwei und aus der Gruppe der Oligodendrogliome WHO III° noch ein Patient lebte (Tabelle 41). Eine abschließende Bewertung war hier noch nicht möglich. Die Ergebnisse werden entsprechend anschließend diskutiert.

Tabelle 41. Überlebenszeiten der Gliom-WHO III°-Patienten mit Langzeit-TMZ-Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl der TMZ-Zyklen (n=14)

Diagnose	Anzahl TMZ-Zyklen	Anzahl Patienten	Gesamtüberleben (Monate)	Status (am 31.10.2006)	mittleres Überleben (Monate)	medianes Überleben/MÜZ (Monate)
<b>Astrozytom WHO III° &gt; 6 TMZ-Zyklen (n=6)</b>	7	1	17,0	verstorben	74,0 ± 24,4	109,0 ± 0,0
	11	1	14,0	lebt		
	12	1	68,0	lebt		
	13	1	15,0	verstorben		
	16	1	109,0	verstorben		
	21	1	29,0	lebt		
<b>Oligoastrozytom WHO III° &gt; 6 TMZ-Zyklen (n=6)</b>	8	2	70,5	leben	78,0 ± 13,4	83,0 ± 26,6
	9	1	53,0	verstorben		
	10	1	126,0	verstorben		
	14	1	84,0	verstorben		
	15	1	30,0	verstorben		
<b>Oligodendrogliom WHO III° &gt; 6 TMZ-Zyklen; (n=2)</b>	11	1	27,0	verstorben	28,0 ± 0,7	27,0 ± /
	17	1	29,0	lebt		

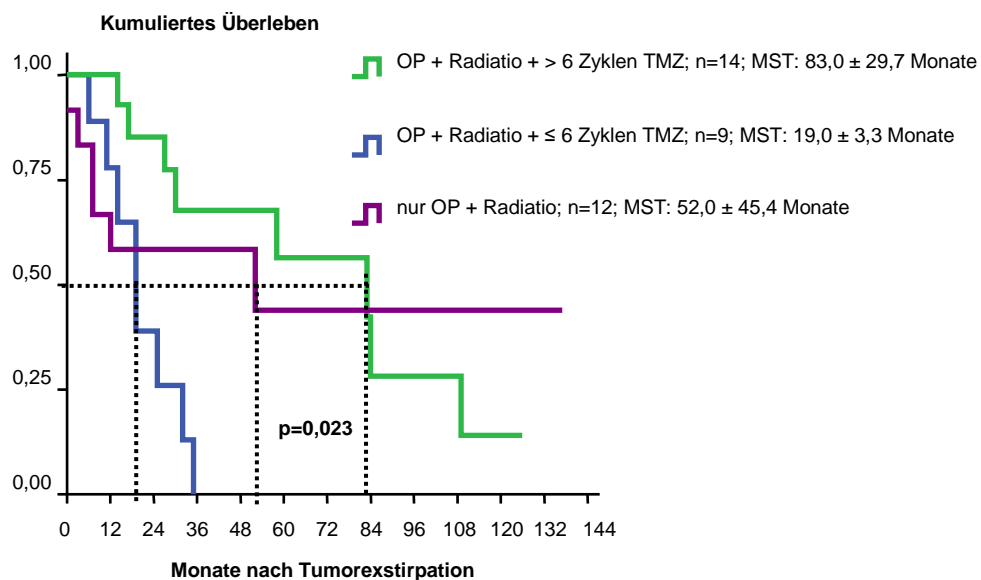


Abb.48. MÜZ der Patienten mit einem Gliom WHO III° in Abhängigkeit von der Anzahl der TMZ-Zyklen



### 5.10.2 c) Langzeitgabe von TMZ bei Glioblastompatienten

Tabelle 42 zeigt, dass sich die Stichproben der Glioblastompatienten mit alleiniger Radiatio und mehr oder weniger als sechs Zyklen TMZ nicht signifikant in Bezug auf die wichtigen Prognosefaktoren: Alter ( $p=0,110$ ), Karnofsky-Index ( $p=0,248$ ) und Ausmaß der Tumorexstirpation ( $p=0,169$ ) unterschieden. Es ist jedoch auffällig, dass der Großteil (63%) der Glioblastompatienten mit mehr als sechs TMZ-Zyklen jünger als 40 Jahre alt war.

Tabelle 42. Verteilung der Prognosefaktoren innerhalb der verschiedenen Therapiegruppen

Prognosefaktor	Ausprägung des Prognosefaktors	nur OP + Radiatio (n=54)		≤ 6 Zyklen TMZ (n=49)		> 6 Zyklen TMZ (n=16)		p
		n	% von OP + Radiatio	n	% von ≤ 6 TMZ-Zyklen	n	% von > 6 TMZ-Zyklen	
Alter	< 60 Jahre	18	33,3	19	38,8	10	62,5	0,110
	≥ 60 Jahre	36	66,7	30	61,2	6	37,5	
Karnofsky-Index	< 70 Punkte	5	9,3	7	14,3	0	0,0	0,248
	≥ 70 Punkte	49	90,7	42	85,7	16	100,0	
Resektionsausmaß	stereotakt. Biopsie	10	18,5	5	10,2	1	6,3	0,169
	Subtotalexstirpation	28	51,9	26	53,1	13	81,3	
	Totalexstirpation	16	29,6	18	36,7	2	12,4	

Im Folgenden werden die medianen Überlebenszeiten von Glioblastompatienten mit Operation und Radiatio allein, mit bis zu sechs Zyklen TMZ und mehr als sechs Zyklen TMZ zusätzlich zur Bestrahlung verglichen. Dabei ergaben sich, wie in Abb.49 dargestellt, signifikante Unterschiede ( $p<0,001$ ) der MÜZ.

Die 54 Glioblastompatienten, die nur eine postoperative Bestrahlung erhielten, zeigten ein medianes Überleben von  $5,0 \pm 0,6$  Monaten. Die 49 Patienten, die zusätzlich zur Radiatio mit bis zu sechs Zyklen TMZ therapiert wurden, erreichten eine MÜZ von  $12,0 \pm 0,9$  Monaten. In den 16 Fällen, in denen mehr als sechs Zyklen TMZ appliziert wurden, stieg die MÜZ auf  $35,0 \pm 12,6$  Monate an. Auch hier war eine multivariate Analyse mit simultanem Einfließen aller Prognosefaktoren letztlich nicht möglich, da dann die Patientengruppen wieder zu klein geworden wären. Somit ist auch dieses Ergebnis in seiner Aussagekraft beschränkt und wird im Rahmen der Diskussion weiter erläutert.

In Tabelle 43 sind die Überlebenszeiten der 16 Glioblastompatienten, die mehr als sechs TMZ-Zyklen erhielten, einzeln in Abhängigkeit von der Zyklenzahl aufgeschlüsselt.

Tabelle 43. Überlebenszeiten der Glioblastompatienten mit Langzeit-TMZ-Therapie  
in Abhängigkeit von der Anzahl der TMZ-Zyklen (n=16)

Diagnose	Anzahl TMZ-Zyklen	Anzahl Patienten	Gesamt-überleben (Monate)	Status (am 31.10.2006)	mittleres Überleben (Monate)	medianes Überleben/MÜZ (Monate)
<b>Glioblastom WHO IV? &gt; 6 TMZ-Zyklen (n=16)</b>	7	4	14,0	1 lebt, 3 verstorben	29,3 ± 3,7	35,0 ± 12,6
	8	2	11,5	beide leben		
	9	1	13,0	verstorben		
	12	1	18,0	verstorben		
	13	1	41,0	verstorben		
	14	1	16,0	lebt		
	16	1	26,0	lebt		
	17	1	24,0	lebt		
	18	1	20,0	lebt		
	19	1	31,0	lebt		
	22	1	31,0	lebt		
	27	1	35,0	verstorben		

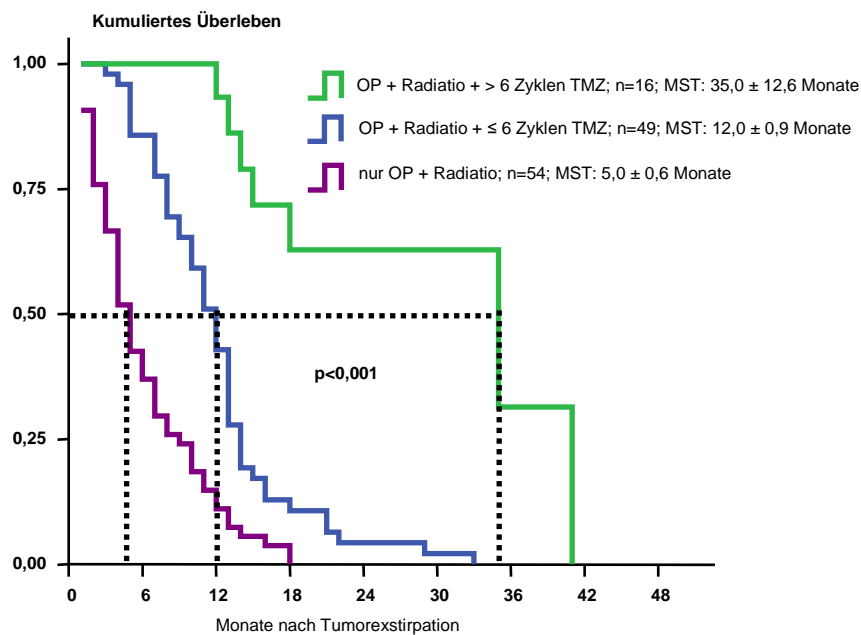


Abb.49. MÜZ der Glioblastompatienten in Abhängigkeit von der Anzahl der TMZ-Zyklen

Für die Abschlussbewertung der Überlebenszeiten gilt das im vorherigen Absatz bereits Gesagte.

## 6. Diskussion

### 6.1 Demographische Daten

#### 6.1.1 Diagnosen-, Alters- und Geschlechterverteilung

Unter den hochgradigen Gliomen stellte das Glioblastoma multiforme WHO IV° mit 75% den am häufigsten vorkommenden Tumor dar. Dies entspricht den Angaben aus der bekannten Literatur, in welcher das Glioblastom unter den hochgradigen Gliomen einen Anteil von 80% (DeAngelis 2001) einnimmt. Der Tumor trat bevorzugt im höheren Lebensalter auf, wobei das Durchschnittsalter der 141 Patienten in der vorliegenden Arbeit 61 Jahre betrug und somit, wie in Tabelle 44 dargestellt, mit dem Durchschnittsalter von 62 Jahren in der Literatur (Surawicz et al. 1999, Kleihues 2007) übereinstimmt. Der Altersgipfel des Glioblastoms wird zwischen der fünften und sechsten (Lahrman et al. 2001, Stewart 2002) und der fünften und siebten Dekade (Pinsker et al. 2004, Mirimanoff 2007) angegeben. In der Dissertation war zirka ein Drittel der Glioblastompatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 40 bis 59 Jahre alt und über die Hälfte (56%) befand sich zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr. Die Häufigkeit des Auftretens eines Glioblastoms nahm mit steigendem Alter kontinuierlich zu (Tabelle 6), was die Angaben anderer Autoren (Brandes 2003, Buckner 2004) bestätigt.

Die Gliome vom WHO-Grad III machten nur 25% unter den hochgradigen Gliomen aus. Sie traten am häufigsten im Alter zwischen 40 und 59 Jahren auf. Wie in Tabelle 44 zu erkennen, waren Patienten mit einem Gliom WHO III° zirka 16 Jahre jünger als Glioblastompatienten.

Tabelle 44: Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Diagnose	Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt			
	Dissertation		Kleihues 2007	Surawicz et al. 1999
Astrozytom WHO III°	46,5 ± 3,3	Gliome WHO III° 44,9 ± 2,4	45,5 ± 16,2	50
Oligoastrozytom WHO III°	42,4 ± 4,9		48,2 ± 17,4	/
Oligodendrogliom WHO III°	43,1 ± 5,3		50,4 ± 13,9	46
Glioblastom WHO IV°	61,0 ± 1,0	61,0 ± 1,0	62,2 ± 13,4	62

Unter den Gliomen WHO III° war das anaplastische Astrozytom am meisten zu finden. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit einem Astrozytom WHO III° betrug 47 Jahre (Tabelle 44) und lag somit im Bereich der Literaturangaben zwischen 46 (Kleihues 2007) und 50 Jahren (Surawicz et al. 1999).

Oligodendrogliome kommen zu 5 bis 10% unter den glialen Tumoren vor (Hofer et al. 1999), was den Ergebnissen der Arbeit entspricht. Hier lag bei 5% der hochgradigen Gliome ein anaplastisches Oligodendrogliom und bei 6% ein anaplastisches Oligoastrozytom vor. Der Manifestationsgipfel der Oligoastrozytome und Oligodendrogliome wird in der Literatur

zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr angegeben (Wick et al. 2006, Kleihues 2007). Auch in der Arbeit lag dieser in den meisten (46% und 44%) Fällen zwischen 40 und 59 Jahren.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen in der Gesamtpatientengruppe betrug 2:1, was zeigt, dass bevorzugt Männer von der Erkrankung betroffen waren. Auch dieser Sachverhalt entspricht den Angaben anderer Arbeiten, wonach Gliome WHO III° und IV° bei Männern etwa 1,5 (Kleihues und Cavenee 2000, Brandes et al. 2008) bis zwei Mal (Pinsker et al. 2004) so häufig auftreten wie bei Frauen. Weiterhin wird aus den Ergebnissen der Arbeit ersichtlich, dass Frauen mit  $59,6 \pm 1,9$  Jahren durchschnittlich etwa vier Jahre später an hochgradigen Gliomen erkrankten als Männer mit  $55,6 \pm 1,4$  Jahren.

### **6.1.2 Vergleich der Patientencharakteristika innerhalb der Behandlungsgruppen**

#### **6.1.2 a) Alter**

Patienten, die eine TMZ-Therapie erhielten, waren mit 54 Jahren im Mittel zirka neun Jahre jünger als Patienten ohne jegliche Chemotherapie, deren Durchschnittsalter 63 Jahre betrug (Tabelle 8). Patienten, die mit einem anderen Zytostatikum als TMZ therapiert wurden, waren mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren sogar 24 Jahre jünger als die Patienten, bei denen die Entscheidung gegen die Gabe einer postoperativen Chemotherapie ausfiel. Es zeigten sich signifikante ( $p=0,007$ ) Unterschiede in der Auswahl der postoperativen Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Insgesamt erhielten 64% der Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, und nur 45%, die 60 Jahre und älter waren, eine Chemotherapie. Diese Ergebnisse entsprachen den Empfehlungen zur Gabe postoperativer Zytostatika, die vor allem jüngeren Patienten angeboten werden sollen (DeAngelis et al. 1998, Weller 2008).

Patienten, die älter als 61 Jahre waren, wurden nicht mit anderen Chemotherapeutika behandelt. TMZ hingegen wurde bis zum Alter von 79 Jahren verabreicht, da auch Patienten, die älter als 70 Jahre sind, von dieser Therapie profitieren (Hirose et al. 2001).

#### **6.1.2 b) Karnofsky-Index (KPS)**

Neben dem Lebensalter der Patienten stellt auch der Allgemeinzustand einen wichtigen prognostischen Parameter dar, der bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden muss (Steinke 2005, Weller 2008). Als Voraussetzung für den Beginn einer adjuvanten Chemotherapie bei hochgradigen Gliomen gilt ein ausreichend hoher KPS, dessen Mindestwert in der Literatur zwischen 60% (Lahrman et al. 2001) und 70% (DeAngelis et al. 1998, Pinsker et al. 2004, Weller 2004) angegeben wird. Somit fanden sich gemäß dieser Empfehlungen auch bei der Verteilung der postoperativen Therapieoptionen in Abhängigkeit vom KPS signifikante ( $p<0,001$ ) Unterschiede. Sowohl der Großteil der Patientengruppe, die lediglich eine postoperative Radiatio nach der Tumoroperation erhielt (92%), als auch der

Patienten mit TMZ-Therapie (88%) wiesen einen Karnofsky-Index von mindestens 70% auf. Alle 14 Patienten, die mit einem anderen Zytostatikum als TMZ behandelt wurden, hatten einen postoperativen KPS von 70 bis 100%.

Unter den 20 Patienten, die lediglich eine Tumoroperation erhielten, hatten 70% einen postoperativen KPS von 60 Prozent und weniger. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes dieser Patienten fiel die Entscheidung gemäß der Therapieleitlinien (Weller 2004) gegen weitere postoperative Behandlungsoptionen wie die Bestrahlung und Chemotherapie.

Weiterhin sollten als Voraussetzung für eine zytostatische Therapie eine ausreichende Compliance sowie ein annähernd normales Blutbild vorliegen und schwerwiegende Begleiterkrankungen oder Schwangerschaft ausgeschlossen sein (Lahrman et al. 2001, Pinski et al. 2004), so wie es bei allen 88 Patienten mit TMZ-Therapie der Fall war.

### **6.1.2 c) Tumordiagnose/WHO-Grad**

Bei 84% der Patienten ohne jegliche Chemotherapie und bei 74% der Patienten mit TMZ-Therapie lag als Diagnose ein Glioblastom vor. In 71% der Fälle hingegen lag bei den Patienten, die mit anderen Zytostatika behandelt wurden, ein Gliom WHO III° vor. Dieses entspricht den Therapieleitlinien, in denen TMZ seit 1999 als Standard in der Rezidivtherapie und seit 2005 in der Primärtherapie des Glioblastoms gilt (Stupp et al. 2005). Für die Therapie der Gliome WHO III° gibt es viele andere wirksame Zytostatika, wie die Kombination aus ACNU und Teniposid, deren Wirksamkeit in der Therapie anaplastischer Astrozytome im Rahmen der NOA-01-Studie belegt wurde (NOA 2003) und die bei 29% der 14 Patienten, die eine andere Chemotherapie als TMZ erhielten, zum Einsatz kam (Abb.5). Das PCV-Schema, das bei den meisten (57%) Patienten mit einer anderen zytostatischen Therapie angewendet wurde (Abb.5), ist vor allem bei hochgradigen Gliomen mit oligodendroglialer Komponente wirksam (Cairncross et al. 1994). Weiterhin können zur Therapie hochgradiger Gliome andere Kombinationen mit Nitrosoharnstoffen angewendet werden, wie CCNU und Cisplatin, die in 7% der Fälle verabreicht wurden. Auch eine Radiochemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid kam in 7% der Fälle zum Einsatz.

Ferner zeigten sich signifikante ( $p=0,002$ ) Behandlungsunterschiede bezüglich der Gliomsubgruppen. Patienten mit einem Oligoastrozytom WHO III° (91%) oder Oligodendrogliom WHO III° (78%) wurden häufiger zytostatisch behandelt als Glioblastompatienten mit 49%, da bei ihnen eine bessere Chemotherapiesensibilität nachgewiesen wurde (Cairncross et al. 1998). Dieses entspricht den Therapieleitlinien (Weller 2004), in denen die adjuvante Chemotherapie vor allem Patienten mit günstigen Prognosefaktoren empfohlen wird. Dazu zählt auch der histologische Nachweis einer oligodendroglialen Komponente (Weller 2004).

## **6.2 Präoperative Symptomatik**

### **6.2.1 Dauer der Tumorsymptomatik**

Viele Oligodendrogliompatienten zeigten historisch mehrjährige Epilepsie-Anamnesen. Heute werden diese Tumoren jedoch durch modernes Imaging (MRT und CT) früher diagnostiziert (Kleihues 2007). In der Patientengruppe mit einem Oligodendrogliom WHO III°, die in der vorliegenden Arbeit näher beschrieben wurde, bestand die Tumorsymptomatik in allen Fällen nicht länger als zwei Monate vor der Diagnosestellung.

Als charakteristisches Merkmal bei der Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms gilt die kurze Anamnese (Wick et al. 2006), wobei fast 60% eine Anamnesedauer von weniger als fünf Wochen aufwiesen. Auch das Glioblastom manifestierte sich nach kurzer Anamnese. In der Arbeit lag das Auftreten der ersten Symptome bei Patienten mit einem Glioblastom in über 80% nicht länger als vier Wochen zurück. Insgesamt 95% der Glioblastompatienten zeigten eine Vorgeschichte von weniger als drei Monaten, in 5% lag die Tumorsymptomatik mehr als drei Monate vor Diagnosestellung zurück. In der Literatur hingegen weisen zwei Drittel der Patienten mit einem Glioblastom eine Anamnesedauer von weniger als drei Monaten und 30% von mehr als drei Monaten auf (Kleihues 2007). Im Vergleich zur Literatur, wurden die hochgradigen Gliome in der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena früher diagnostiziert.

### **6.2.2 Art der präoperativen Tumorsymptomatik**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klagten 60% der Patienten über Hirndrucksymptome, wobei Kopfschmerzen mit 59% am häufigsten auftraten (Tabelle 45). Auch in der Literatur wurden Zephalgien bei Patienten mit malignen Hirntumoren als häufigstes Symptom bei der Erstdiagnose genannt, wobei die Angaben zwischen 35% (Hau und Bogdahn 2004) und 70% (Pinsker et al. 2004) schwankten. Für das Glioblastom wurden Kopfschmerzen sogar in 73% bis 86% der Fälle angegeben (Roth und Elvidge 1959). Sie traten unter den 65 Glioblastompatienten in der Arbeit mit einer Häufigkeit von 60% auf. Als Ursache für die Kopfschmerzen galt die intrakranielle Drucksteigerung, die direkt durch den Masseneffekt des Tumors, das perifokale Ödem oder durch Liquorzirkulationsstörungen bedingt war.

Insgesamt 39% der Patienten mit hochgradigen Gliomen fielen durch neu aufgetretene epileptische Anfälle auf. Auch dieses Ergebnis lag innerhalb der Literaturangaben, in denen ein Krampfgeschehen in 26% bis 54% der Fälle beschrieben wurde (Roth und Elvidge 1959, Hau und Bogdahn 2004, Pinsker et al. 2004). Epileptische Anfälle finden sich gemäß Literaturangaben (Pinsker et al. 2004) häufiger bei langsam wachsenden Tumoren und treten bei den schnell wachsenden Glioblastomen in zirka 30% der Fälle auf. Auch diese Aussage

konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit belegt werden, da epileptische Anfälle bei Glioblastompatienten in 31% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgetreten waren (Tabelle 45). Bei Patienten mit einem Astrozytom WHO III° hingegen wurden sie in 67% und bei solchen mit einem Oligoastrozytom WHO III° in 71% der Fälle beobachtet.

Neurologische Defizite lagen bei 90% der Patienten vor. Unter diesen standen die fokalen neurologischen Defizite mit 74% im Vordergrund. Auch in der Literatur wurden sie bei zirka 40% (Hau und Bogdahn 2004) bis 70% (Pinsker et al. 2004) der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beschrieben. Unter diesen trat die Hemiparese mit 47% am häufigsten auf, wobei dieses Ergebnis nahezu mit den Literaturangaben, in denen die Hemiparese in 43% der Fälle vorlag (Pinsker et al. 2004), übereinstimmte.

Bei 71% der Patienten konnte man psychische Störungen finden. Unter diesen präsentierten sich meist Wesens- und Persönlichkeitsveränderungen, die mit 53% bei mehr als der Hälfte der Patienten auffielen. Sie traten, wie in der Literatur beschrieben (Pinsker et al. 2004), in Form von Gereiztheit, Interesselosigkeit und Leistungsminderung auf. In der Literatur wurden Wesens- und Persönlichkeitsveränderungen sowie affektive Störungen in etwa 20% (Hau und Bogdahn 2004) bis 42% (Massie et al. 1989) der Fälle angegeben. Neuropsychologische Defizite zeigten sich in 42% der Fälle. Unter diesen trat sowohl in der Dissertation als auch in der Literatur die Aphasie mit zirka 30% am häufigsten auf (Tabelle 45).

Beim Vergleich der präoperativen Karnofsky-Indizes der Gliome WHO III° und IV° zeigten sich signifikante ( $p=0,043$ ) Unterschiede, wobei sich Patienten mit einem Gliom WHO III° zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem besseren Allgemeinzustand befanden als Glioblastompatienten.

Tabelle 45. Klinische Symptome bei Diagnosestellung eines hochgradigen Glioms

Symptomatik	Dissertation (n=88)		Pinsker et al. 2004
	Anzahl	Prozent	Prozent
<b>Hirndruckzeichen</b>	53	<b>60</b>	<b>&gt;70</b>
Kopfschmerzen	52	<b>59</b>	<b>71</b>
Erbrechen	21	24	32
<b>symptomatische Epilepsie</b>			
hochgradige Gliome gesamt	34	39	54
Glioblastom	20	31	30
<b>Neurologisches Defizit</b>	79	<b>90</b>	/
<b>Psychische Störung</b>	62	<b>71</b>	/
Bewusstseins- o. Orientierungsstörung	15	17	25
mentale Veränderung	47	<b>53</b>	<b>52</b>
<b>Neuropsychologisches Defizit</b>	37	<b>42</b>	/
Aphasie	25	28	27
<b>fokal neurologisches Defizit</b>	65	<b>74</b>	/
Hemiparese	41	<b>47</b>	<b>43</b>
Hemihypästhesie	18	21	14
Facialisparese	23	26	11
Homonyme Hemianopsie	16	18	18

### 6.3 Präoperative Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen intrakraniellen Tumor wurde bei allen 88 Patienten ein MRT mit Kontrastmittel, welches aufgrund der hohen Weichteilempfindlichkeit die Methode der Wahl zur Hirntumordiagnostik darstellt (Moore-Stovall und Venkatesh 1993, Gilman 1998, Weller 2004), durchgeführt. Weiterhin erhielten 78% der Patienten ein CT.

Die zerebrale Angiographie beziehungsweise die MR-Angiographie, die der OP-Planung dienen (Weller et al. 2000, Wick et al. 2006), kamen bei 33% der Patienten zum Einsatz. Mit deren Hilfe konnten im Rahmen der OP-Vorbereitung die Tumorgefäßversorgung geklärt, vaskuläre Malformationen ausgeschlossen und tumorbedingte Gefäßveränderungen erfasst werden. Das PET wurde präoperativ zur Identifizierung von Arealen hoher metabolischer Aktivität für die Auswahl des Biopsieorts in 3% der Fälle eingesetzt. Ein SPECT oder ein fMRT kamen im Rahmen der Primärdiagnostik nicht zum Einsatz. Dieses entspricht den Empfehlungen zur Diagnostik (Weller 2004), wobei das PET und SPECT vor allem im Therapieverlauf zur Differenzierung zwischen Strahlennekrose und Rezidiv von Bedeutung sind (Kumar et al. 2000). Die Lumbalpunktion, die zur Differenzierung eines entzündlichen Geschehens empfohlen wird (Weller 2004), fand präoperativ in 33% der Fälle Anwendung. Da bei Patienten mit Hirntumoren die Krampfbereitschaft erhöht sein kann, ist es sinnvoll ein EEG zu erstellen. Ein solches wurde präoperativ in 84% der Fälle abgeleitet und diente in 57% zur Diagnostik eines Herdbefundes und in 26% zum Feststellen von Krampfpotentialen.

### 6.4 Tumorlokalisation und Art der Tumordarstellung im MRT

#### 6.4.1 Tumorlokalisation der Gliome WHO III° und IV°

Als bevorzugter Sitz der Oligodendrogliome gilt der Frontallappen (Wick et al. 2006, Kleihues 2007), welcher in dieser Arbeit in nur 25% der Fälle beteiligt war. Am häufigsten vom Befall der Oligodendrogliome WHO III° war der Temporallappen mit 75% betroffen. Die anaplastischen Astrozytome können im gesamten Gehirn, vor allem frontal und temporal entstehen (Wick et al. 2006). Bei diesen waren der Temporal- und der Parietallappen mit 58% und 50% am häufigsten vom Tumorwachstum betroffen. Der Frontallappen war bei einem Drittel der Patienten mit einem Astrozytom WHO III° beteiligt. Laut Literaturangaben favorisieren auch die Glioblastome den Frontallappen, gefolgt von temporaler und parietaler Lage. Nur etwa 5% treten okzipital auf (Simpson et al. 1993, Kleihues et al. 1994). Der bevorzugt frontale Sitz konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da am häufigsten der Parietal- mit 46% und der Temporallappen mit 45% vom Glioblastom befallen wurden. Der Frontallappen war hingegen nur in 29% der Fälle beteiligt.



### 6.4.2 Darstellung der Gliome WHO III° und IV° im MRT

Die Häufigkeit der Kontrastmittelanreicherung lag für Glioblastome bei 98%, was in etwa den Literaturangaben mit 96% (Watanabe et al. 1992, Lote et al. 1998) entsprach. Dabei zeigten 94% den charakteristischen Befund einer polyzyklisch oder girlandenförmig ausgebildeten Formation mit irregulären nodulären Auftreibungen, wie es typisch für das Glioblastom (Grodén et al. 1998, Brandes et al. 2008) beschrieben wird. Das ring- oder girlandenförmige KM-Enhancement kommt durch die stark vaskularisierte Randschicht, die den zentralen Nekrosebereich des schnell wachsenden Tumors umgibt, zustande (Grodén et al. 1998).

Anaplastische Gliome reichern laut Literaturangaben in nur 57% der Fälle KM an (Lote et al. 1998), wobei zwischen Oligoastrozytomen und Astrozytomen in Bezug auf das KM-Enhancement keine Unterschiede bestehen (Wick et al. 2006). Das Anreicherungsverhalten von anaplastischen Oligodendrogliomen nach KM-Gabe variiert von schleierförmig bis intensiv nodulär (Grodén et al. 1998). Gemäß den Ergebnissen der Dissertation zeigte sich bei 100% der anaplastischen Oligoastrozytome und Oligodendrogliome sowie bei 67% der anaplastischen Astrozytome eine KM-Anreicherung in der Bildgebung. Der Großteil der Astrozytome WHO III° (50%), Oligoastrozytome WHO III° (86%) und Oligodendrogliome WHO III° (75%) reicherte im Gegensatz zum Glioblastom (5%) jedoch nur gering KM an.

Somit zeigten sich gemäß der Literaturangaben (Grodén et al. 1998) statistisch signifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschiede in Bezug auf die KM-Anreicherung der Gliome in Abhängigkeit von der Art des Tumors.

Nach den Angaben aus der Literatur zeigt das MRT bei hochgradigen Gliomen oft ein schlecht demarkiertes Gebiet gemischter Intensität, welches häufig von einem vasogenen Ödem umgeben ist (Wick und Küker 2004). Dieses entwickelt sich durch die tumorbedingte Freisetzung inflammatorischer und vasoaktiver Substanzen wie den Leukotrienen (Weller 2004) und die Extravasation von Plasma aus unreifen Tumorgefäßen (Simmet et al. 1990). In der vorliegenden Arbeit fand sich ein solches Hirnödeme bei 100% der anaplastischen Astrozytome und Oligodendrogliome sowie beim Glioblastom. Bei Patienten mit einem Oligoastrozytom WHO III° ließ sich ein Hirnödeme in 86% der Fälle nachweisen.

Häufig überschreitet das Glioblastom die Mittellinie (Mirimanoff 2007) oder führt zu einer Mittellinienverlagerung, was in 63% der Fälle war.

Ein gehäuftes Auftreten einer Syringomyelie bei hochgradigen Gliomen, wie es in der Literatur beschrieben wird (Williams und Timperley 1976), konnte durch die Arbeit nicht bestätigt werden. Nur ein Patient mit der Diagnose eines Glioblastoms wies eine Begleitsyringomyelie auf.

## **6.5 Tumorexstirpation**

### **6.5.1 Tumorexstirpation der Patienten mit Temozolomid-Therapie**

Das Ziel der chirurgischen Resektion ist in der Regel die makroskopisch komplette Tumorentfernung (Weller et al. 2000, Kostron und Rössler 2006). Aus diesem Grund erhielten alle 88 Patienten primär eine maximal mögliche Exstirpation des hochgradigen Glioms. Die Überlegenheit der Resektion gegenüber der Biopsie wurde durch randomisierte Studien belegt (Devaux et al. 1993, Hess 1999). Weil bei Gliomen, die in eloquenten Arealen wachsen, die biopsische Diagnosesicherung einem radikaleren Ansatz zugunsten des Erhaltes der Lebensqualität vorzuziehen ist (Weller 2004, Nieder et al. 2005), wurde in 10% der Fälle ausschließlich eine stereotaktische Serienbiopsie durchgeführt. Dieser Wert liegt annähernd am Bereich der Literaturangaben, in denen die chirurgische Intervention bei etwa 15 bis 20% der Fälle auf eine Biopsie beschränkt ist (Mirimanoff 2007). In 60% konnte eine subtotale und in 30% eine makroskopisch komplette Entfernung der Gliome erzielt werden.

### **6.5.2 Tumorexstirpation innerhalb der Tumor- und Behandlungsgruppen**

Da oligodendrogliale Tumoren gut auf die Radiotherapie und Chemotherapie (Cairncross et al. 1998) ansprechen, ist bei ihnen ein radikales chirurgisches Vorgehen weniger indiziert als bei rein astrozytären Gliomen (Wick et al. 2006). Die anaplastischen Oligoastrozytome und Oligodendrogliome wurden jedoch in 100% der Fälle offen reseziert, wobei die subtotale Exstirpation bei den Oligoastrozytomen WHO III° mit 57% und bei den Oligodendrogliomen WHO III° mit 75% die am häufigsten durchgeführte OP-Methode darstellte. Unter diesen Tumoren gab es keinen, bei dem die Diagnose lediglich durch eine Biopsie gesichert wurde. Von den Astrozytomen WHO III° wurden 25% und von den Glioblastomen 9% stereotaktisch biopsiert. Rund 60% der astrozytären Gliome konnten subtotal und die restlichen 15% (Astrozytom WHO III°) beziehungsweise 31% (Glioblastom) makroskopisch total exstirpiert werden. Somit stellte die Tumorteilentfernung bei allen Untergruppen der hochgradigen Gliome die am häufigsten durchgeführte OP-Methode dar.

Auch in den Patientengruppen mit TMZ-Therapie (60%) und ohne jegliche Chemotherapie (48%) war diese die am meisten verwendete Art der Tumorentfernung. Bei den Patienten, die im weiteren Therapieverlauf mit anderen Zytostatika als TMZ behandelt wurden, konnte der Großteil (50%) der Tumoren makroskopisch total entfernt werden.

Unter den 20 Patienten, die ausschließlich eine Operation erhielten, wurde die stereotaktische Biopsie mit 40% sehr häufig durchgeführt. Hierbei handelte es sich vor allem um alte Patienten, die sich im schlechten Allgemeinzustand befanden und deren Tumor in einer eloquenten Hirnregion lokalisiert war.

### **6.5.3 Verlauf der Tumorexstirpation**

Gemäß der OP-Protokolle verliefen alle 88 Tumorresektionen intraoperativ komplikationslos, die operative Mortalität betrug 0%. In der Literatur wird die operative Mortalität mit 1 bis 1,5% (Chang et al. 2003, Henke et al. 2006) und das Auftreten essentieller Komplikationen mit 13% angegeben (Grisold et al. 2000).

## **6.6 Postoperativer Krankheitsverlauf**

### **6.6.1 Postoperative Symptomatik**

#### **6.6.1 a) Art der postoperativen Symptomatik**

25% der Patienten zeigten postoperativ neu aufgetretene neurologische Defizite, die in 14% der Fälle reversibel waren und einige Wochen nach der Tumorentfernung nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Unter diesen kamen die fokalen neurologischen Defizite und psychische Störungen am häufigsten vor. Die Rate neuer, bleibender neurologischer Defizite nach der Primäroperation hochgradiger Gliome wird in der Literatur mit 13 bis 26% angegeben (Chang et al. 2003, Henke et al. 2006). Irreversible postoperative neurologische Defizite kamen im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei 11% der Patienten vor.

Entsprechend der Literatur treten bei mehr als 50% aller Patienten mit hochgradigen Gliomen im Krankheitsverlauf epileptische Anfälle auf (Henke et al. 2006, Oberndorfer und Lahrmann 2006). Dabei werden postoperativ bei 12 bis 33% der präoperativ anfallsfreien Patienten Krampfanfälle beschrieben (Henke et al. 2006). Diese Werte konnten durch die Ergebnisse der Arbeit bestätigt werden. 51 (58%) der 88 Patienten berichteten über epileptische Anfälle, wobei sich bei 19% ein postoperativ neu aufgetretenes Anfallsleiden zeigte. Anfälle, die im frühen postoperativen Verlauf auftraten, waren häufig Symptom eines Hydrocephalus, einer Nachblutung oder einer Infektion. Postoperative Epilepsien nach einer längeren anfallsfreien Latenzzeit zeigten häufig eine Progression oder ein Rezidiv der hochgradigen Gliome an.

#### **6.6.1 b) Vergleich der Karnofsky-Indizes (KPS) im Therapieverlauf**

Beim Vergleich der Karnofsky-Indizes prä- und postoperativ, zeigte sich in über der Hälfte (53%) der Fälle keine Änderung. Bei 33% der Patienten kam es postoperativ zu einer Besserung des Allgemeinzustandes, da durch die Operation eine sofortige Dekompression und somit die Linderung akuter Symptome erreicht werden konnte. In 14% der Fälle kam es zu einer meist temporären Verschlechterung des Karnofsky-Index. Diese war durch die Irritation des neurochirurgischen Eingriffes zu erklären. Diese Ergebnisse entsprachen in etwa den Literaturangaben, in denen sich der Karnofsky-Index postoperativ bei zirka 32% verbesserte, während er bei 9% schlechter wurde (Lahrmann et al. 2001).

Weiterhin wurden die Karnofsky-Indizes der 18 nachuntersuchten Patienten zum Zeitpunkt der ersten klinischen Nachuntersuchung mit den postoperativen Werten verglichen. Dabei blieb der KPS in 44% der Fälle konstant. Bei 17% hatte er sich verbessert, in 39% verschlechtert. Die Verbesserung betraf Patienten, die postoperativ ein neues, aber reversibles neurologisches Defizit aufwiesen, das durch die Irritation der Operation hervorgerufen wurde und sich im Verlauf besserte. Die Verschlechterung in 39% der Fälle wies auf die Progression des hochgradigen Glioms hin. Eine zweite klinische Nachuntersuchung war nur bei 10 der 18 Patienten aufgrund der schnellen Tumorprogression möglich. Von den acht Patienten waren vier Monate nach der ersten Nachuntersuchung bereits sechs verstorben und zwei im Hospiz. Bei der Gegenüberstellung des KPS zum Zeitpunkt der ersten und zweiten klinischen Nachuntersuchung zeigte sich in 50% der Fälle eine Konstanz und in 50% eine weitere Verschlechterung. Dieser Verlauf war typisch für ein progredientes Tumorleiden.

### **6.6.2 Postoperative Bildgebung**

Da das postoperative Vorhandensein eines Resttumors die Aussichten in Bezug auf die progressionsfreie Zeit sowie auf die Verzögerung der Tumorprogression trübt, ist die sichere Erkennung solcher Reste ein wichtiger Faktor in der weiteren Behandlung (Grodén et al. 1998). Deshalb sollte eine postoperative Bildgebung mittels MRT innerhalb von 48 Stunden durchgeführt werden (Kostron und Rössler 2006), weil dieses eine gute Beurteilung eines eventuellen Resttumors ohne störende Artefakte erlaubt (Grodén et al. 1998). Nach dieser frühen Phase tritt in jedem Fall ein chirurgisch bedingtes, benignes Enhancement entlang des Resektionsrandes ein, welches drei bis sechs Monate im MRT und CT beobachtet werden kann (Grodén et al. 1998). Ein frühes postoperatives MRT innerhalb der ersten 48 Stunden erfolgte jedoch nur bei 47% der Patienten. In 52% der Fälle wurde die postoperative MRT-Kontrolle zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt. Bei einem Patienten lag kein postoperatives MRT vor Beginn der Strahlentherapie vor. An diesem Punkt stellt sich die berechnigte Frage, warum nicht alle Patienten ein frühes postoperatives MRT erhalten haben. Bei diesen 52% der Patienten erfolgte erst ein Referenz-CT, welches nach Literaturangaben (Weller et al. 2000) bei malignen, KM-aufnehmenden hirneigenen Tumoren innerhalb der ersten drei postoperativen Tage anzustreben ist. Das MRT wurde in diesen Fällen im Zeitraum zwischen dem zweiten postoperativen Tag und vor dem Bestrahlungsbeginn durchgeführt. Ein Resttumor konnte in 69% der Fälle nachgewiesen werden. Bei 30% der Patienten war im postoperativen MRT kein Tumorrest zu erkennen. Da bei einem Patienten vor Beginn der Strahlentherapie das MRT fehlte, konnte in 1% der Fälle keine Aussage über den postoperativen Tumorstatus getroffen werden.

### 6.6.3 Postoperative Diagnostik

Ein postoperatives EEG wurde bei 88% der Patienten abgeleitet. Im Vergleich zu den präoperativen Befunden zeigten sich in 14% neu aufgetretene Herdbefunde sowie ein neu aufgetretenes Krampfpotential in 5% der Fälle. Diese Veränderungen waren durch die Irritation des operativen Eingriffes zu erklären.

Im postoperativen Verlauf erhielten weiterhin 17% der Patienten ein PET und 7% ein SPECT, wie es zur Differenzierung zwischen einer Strahlennekrose und einem Progress oder Rezidiv empfohlen wird (Kumar et al. 2000). Diese Verfahren sind nötig, da Strahlennekrosen mit Zystenbildungen, raumfordernden Masseneffekten und girlandenförmigen oder nodulären KM-Anreicherungen einhergehen können, die weder im CT (Volc et al. 1981) noch im MRT (Ashdown et al. 1993) von einem Tumorrezidiv differenzierbar sind.

Die KM-Anreicherung ist in diesem Fall Ausdruck einer Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke (Grodén et al. 1998). Das FDG-PET und das SPECT sind in der Lage zwischen der KM-anreichernden hypometabolischen Nekrose und dem hypermetabolischen Tumorrezidiv zu unterscheiden (Davis et al. 1993, Kumar et al. 2000). Weiterhin wurde postoperativ bei sechs (7%) Patienten eine Lumbalpunktion zum Ausschluss einer Enzephalitis oder Ventrikulitis, die in 2% der Fälle vorkam, durchgeführt.

### 6.6.4 Postoperative Komplikationen

Klinisch relevante Komplikationen im postoperativen Verlauf bei Gliompatienten werden in 10 bis 33% der Fälle angegeben (Henke et al. 2006). Wie in Tabelle 46 dargestellt, traten neurochirurgische Komplikationen auch im Rahmen der Arbeit in 31% der Fälle auf.

Als häufigste Komplikation fand sich bei 18 (21%) Patienten ein Hydrozephalus, der durch eine tumorbedingte Kompression der liquorableitenden Wege oder durch eine Störung der Liquorresorption bedingt war. Da Patienten mit klinisch manifesten Liquorzirkulationsstörungen von einer Ventrikulostomie oder der Anlage eines liquorableitenden Shunts profitieren (Hundsberger et al. 2006), wurde in acht (9%) Fällen eine vorübergehende externe Ventrikeldrainage und bei 15 (17%) Patienten ein VP-Shuntsystem angelegt (Tabelle 44). In der Literatur wurden shuntpflichtige Hydrocephali in bis zu 10% der Fälle nach der Operation supratentorieller Gliome beschrieben (Sawaya et al. 1998, Henke et al. 2006).

Die Inzidenz epiduraler, subduraler und intrazerebraler Nachblutungen nach der Operation hochgradiger Gliome wird in der Literatur mit zirka 1 bis 5% angegeben (Chang et al. 2003, Henke et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit traten postoperative Epiduralblutungen bei vier (5%) Patienten auf (Tabelle 46). In weiteren vier (5%) Fällen fand sich eine raumfordernde zystische Tumorformation. Weil in solchen Situationen die Anlage eines Reservoirs zur

Zystendrainage zu erwägen ist (Faber et al. 2006, Hundsberger et al. 2006), wurde bei diesen vier Patienten ein Ommaya-Reservoir angelegt, um die Raumforderung durch wiederholte Punktionen temporär zu beseitigen. Lokale Infektionen werden nach Kraniotomien in zirka 0,5 bis 2% bei Gliompatienten beobachtet (Chang et al. 2003, Henke et al. 2006) und kamen auch bei 2% Patienten mit TMZ-Therapie im postoperativen Verlauf vor (Tabelle 46).

Tabelle 46. Komplikationen nach der Operation der hochgradigen Gliome

Komplikation	Dissertation (n=88)		Henke et al. 2006
	Anzahl	Prozent	Prozent
<b>Mortalität:</b> Kraniotomie	0	0,0	1 - 1,5
stereotaktische Biopsie	0	0,0	0 - 1
<b>Neurologie:</b>			
permanentes neurologisches Defizit	10	11,4	13 - 26
neues Anfallsleiden	17	19,3	12 - 33,5
<b>neurochirurgische Komplikation:</b>	27	30,7	10 - 32,5
shuntpflichtiger Hydrocephalus	15	17,0	0,25 - 10
Nachblutung	4	4,5	1 - 4,5
lokale Infektion	2	2,3	0,5 - 2
<b>postoperative Gerinnungsstörung:</b>	18	20,5	
nur Bein- oder Beckenvenenthrombose	16	18,2	0-9
Thrombose und Lungenembolie	2	2,3	

Bei Patienten mit hochgradigen Gliomen existieren auch systemische Wirkungen wie Hyperkoagulopathien, da Gliomzellen thrombogene Faktoren sezernieren (Oberndorfer und Lahrmann 2006). Weiterhin kann das Thromboserisiko, bedingt durch Immobilität beim Vorliegen von Paresen und durch die Therapie mit Glukokortikoiden, zusätzlich erhöht sein (Schabet und Weinauer 2003). Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen in dieser Patientengruppe variiert zwischen 15 bis 40% (Cheruku et al. 1991, Sawaya und Highsmith 1992). In einer weiteren Studie betrug das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose im ersten Jahr nach der Operation 21%, nach 24 Monaten sogar 32% (Brandes et al. 1997). Als wesentlicher Risikofaktor zählt das Erkranken an einem Glioblastom (Hundsberger et al 2006). Bei 18 (21%) der 88 Patienten mit TMZ-Therapie konnte im postoperativen Verlauf das Auftreten von tiefen Bein- oder Beckenvenenthrombosen beobachtet werden, welche in zwei Fällen zur Entstehung einer Lungenembolie führten (Tabelle 46). Von den 18 Patienten waren 15 (83%) an einem Glioblastom und drei (17%) an einem Gliom WHO III° erkrankt. In den zwei Fällen, in denen die Thrombose zur Lungenembolie führte, lag ein Glioblastom vor. Nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie ist die Indikation zur Rehabilitation zu prüfen (Weller 2004). In 64% der Fälle wurden postoperative Rehabilitationsmaßnahmen zur Verbesserung oder Aufrechterhaltung körperlicher, geistiger und sozialer Funktionen durchgeführt, wobei die Rehabilitation immer größere Bedeutung in der Patientengruppe mit hochgradigen Gliomen gewinnt (Lahrmann et al. 2001).

## 6.7 Radiatio

Die Bestrahlung des Tumors mit hochenergetischen, elektromagnetischen Strahlen soll die Zellteilung und somit das Tumorwachstum hemmen (Lahrman et al. 2001) und gilt nach der möglichst kompletten Resektion als Standard in der Therapie hochgradiger Gliome (Weller 2008). Von den insgesamt 188 Patienten erhielten 168 (89%) eine postoperative Radiatio. Nur 20 (11%) wurden ausschließlich operiert. Von diesen hatten 70% einen Karnofsky-Index von 60 oder weniger Prozent und 65% waren 60 Jahre und älter. In diesen 20 Fällen fiel die Entscheidung bewusst gegen die Radiatio, da Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (KPS < 70%) und einem Lebensalter über 65 Jahre wenig von einer Bestrahlung profitieren und eher unter den Nebenwirkungen leiden (Lahrman et al. 2001). Somit war in diesen Fällen ein Verzicht auf die Strahlentherapie vertretbar. Von den 88 Patienten, die chemotherapeutisch mit TMZ behandelt wurden, erhielten alle eine Radiatio.

### 6.7.1 Zeitfenster von der Primärtumorentfernung bis zum Radiatiobeginn

Mit der postoperativen Radiatio sollte laut Literaturangaben innerhalb der ersten sechs Wochen nach der Tumorentfernung begonnen werden (Brandes et al. 2008). Bei 56% der Patienten mit einem Gliom WHO III° und bei 80% mit einem Glioblastom WHO IV° erfolgte der Radiatiobeginn innerhalb der ersten vier Wochen nach der primären Tumorentfernung. Glioblastompatienten wurden signifikant ( $p=0,005$ ) schneller der postoperativen Bestrahlung zugeführt als Patienten mit einem Gliom WHO III°. Grund dafür war, dass drei (13%) der 23 Patienten mit einem Gliom WHO III° die primäre Radiatio erst nach der Rezidivoperation erhielten. Bei ihnen war die Strahlentherapie im Rahmen der NOA-04-Studie erst beim Auftreten des Rezidivs geplant.

### 6.7.2 Zielvolumendefinition

Ursprünglich wurde die Strahlentherapie hochgradiger Gliome als Ganzhirnbestrahlung durchgeführt, welche heute als Behandlungskonzept obsolet ist (Plasswilm 2007). Mehrere Studien belegten, dass die Erfassung der erweiterten Tumorregion vergleichbare Ergebnisse erzielt und gleichzeitig zu weniger unerwünschten Nebenwirkungen führt (Jansen et al. 2000). Aus diesem Grund wurde postoperativ bei allen 88 Patienten, die mit TMZ behandelt wurden, die Radiatio der erweiterten Tumorregion durchgeführt. Keiner der Patienten erhielt eine Ganzhirnbestrahlung. Die Angaben zur Größe der erweiterten Tumorregion schwanken in der Literatur. Das Zielvolumen der erweiterten Tumorregion erfasst den KM-anreichernden Bereich mit einem Sicherheitsabstand von 2 bis 3 cm (Brandes et al. 2008). Diese Definition basiert auf der Beobachtung, dass der Großteil der Rezidive in diesem Bereich auftritt

(Wallner et al. 1988). Es wurde jedoch gezeigt, dass die Ausdehnung der KM-Anreicherung nicht immer mit der Tumorausdehnung identisch ist und sich Tumorzellen häufig auch in der Ödemzone und in darüber hinausgehenden Arealen befinden (Kelly et al. 1987). Unter diesem Gesichtspunkt ist bei hochgradigen Gliomen eine Erweiterung des Zielvolumens auf den KM-anreichernden Bereich plus Ödemzone plus 1,5 bis 2 cm Sicherheitsabstand sinnvoll (Grosu et al. 1998). In der radiologischen Abteilung der FSU Jena umfasst das Zielvolumen den Bereich des KM-Enhancements und den Sicherheitsabstand von zwei Zentimetern.

### 6.7.3 Fraktionierung und Dosierung der Radiotherapie

Gemäß der Leitlinien für die Therapie hochgradiger Gliome im Erwachsenenalter gilt die postoperative konventionell fraktionierte Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion (Jansen et al. 2000, Weller 2004) mit kumulativen Gesamtstrahlendosen von 54 bis 60 Gy, mit denen 88% der Patienten bestrahlt wurden, als Standard (Walker et al. 1978, Walker et al. 1980). Bei 90% der Patienten, die sich im durchschnittlichen Alter von  $53,4 \pm 1,4$  Jahren befanden, waren diese Standarddosen geplant. Der Plan konnte in 2% der Fälle nicht eingehalten werden, da die Strahlentherapie bei einem Patienten aufgrund von Non-Compliance und in einem anderen Fall wegen Tumorprogression unter laufender Radiatio vorzeitig abgebrochen werden musste.

Obwohl Dosisescalationen über 60 Gy hinaus bisher keine Verbesserung der lokalen Tumorkontrollraten erbrachten (Pinsker et al. 2004) und keinen Überlebensvorteil zeigten (Fulton et al. 1992, Werner-Wasik et al. 1996), erhielten vier (4%) der 88 Patienten eine Radiatio mit Gesamtstrahlendosen von 66 Gy. Diese vier Patienten waren im Durchschnitt  $45,5 \pm 7,8$  Jahre alt. Bei Patienten im hohen Lebensalter ( $> 70$  Jahre) werden auch hypofraktionierte Konzepte favorisiert (Nathan und Floyd 2004, Roa et al. 2004), wobei fünf (6%) der 88 Patienten Gesamtdosen von 30 Gy in sechs Fraktionen mit erhöhten Einzeldosen von 5,0 Gy erhielten. In diesen fünf Fällen handelte es sich um Glioblastompatienten im Durchschnittsalter von  $73,6 \pm 3,0$  Jahren. Das hypofraktionierte Regime, welches speziell bei älteren Patienten mit Glioblastomen zu empfehlen ist (Schratter-Sehn 2006), verkürzte die Gesamtbestrahlungszeit und somit auch den Aufenthalt der Patienten in der Strahlenklinik.

In der Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms ist seit 2005 zusätzlich zur Radiatio die simultane Gabe von Temozolomid etabliert (Stupp et al. 2005). Unter den 16 Patienten, die eine konkomitante Chemotherapie mit TMZ zur Bestrahlung erhalten haben, lag bei 88% ein Glioblastom und in 12% der Fälle ein anaplastisches Gliom WHO III° vor. Eindeutig gesicherte Daten zum möglichen Nutzen der kombinierten Radiochemotherapie für die Therapie von Gliomen WHO III° gibt es jedoch nicht (Plasswilm 2007).



#### **6.7.4 Ansprechen der Gliome WHO III° und IV° auf die Radiatio**

Durch die Radiatio konnte bei insgesamt 38% der Patienten mit einem hochgradigen Gliom eine Stabilisierung der Erkrankung, bei 11% eine Teil- und bei 7% eine Vollremission erzielt werden. In 41% fand sich im MRT nach Abschluss der Bestrahlung eine Tumorprogression.

Die Gliome WHO III° zeigten tendenziell bessere Ansprechraten auf die Radiatio als die Glioblastome WHO IV°. Bei den anaplastischen Gliomen wurde durch die Strahlentherapie in 30% der Fälle, bei Glioblastomen in nur 14% eine Remission erzielt. Dieses Ergebnis kann mit Hilfe der guten Radiosensibilität oligodendroglialer Tumoren (Cairncross et al. 1998), die unter den Gliomen WHO III° mit einer Häufigkeit von 13% vorlagen, erklärt werden.

Bei den Glioblastomen zeigte sich in 45% der Fälle hingegen öfter eine Progression der Tumorerkrankung als bei den Gliomen WHO III°. Bei ihnen wurde in 30% der Fälle nach der Radiatio ein Tumorprogress im MRT nachgewiesen. Diese unterschiedlichen Ansprechraten der Gliome WHO III° und IV° auf die Radiatio waren jedoch nicht signifikant ( $p=0,350$ ).

#### **6.8. Temozolomid-Chemotherapie**

Da Temozolomid in Deutschland erst ab 1999 für die Therapie rezidivierender hochgradiger Gliome zugelassen war (Hundsberger et al. 2003), wurden nur 22% der Patienten, deren primäre Tumoroperation zwischen 1995 und 1998 erfolgte, damit behandelt. Obwohl Glioblastome mit zirka 80% den größten Anteil unter den hochgradigen Gliomen ausmachen (DeAngelis 2001), lag unter diesen Patienten bei 57% ein progredientes Gliom WHO III° und bei 43% ein progredientes Glioblastom WHO IV° vor. Das ist darin begründet, dass zum Zeitpunkt der TMZ-Zulassung bereits ein Großteil der Glioblastompatienten, die zwischen 1995 und 1998 operiert wurden, am Progress ihres Tumors verstorben war und somit keine Möglichkeit zur Behandlung mit diesem Medikament bestand.

Unter den Patienten, deren primäre Entfernung des hochgradigen Glioms zwischen 1999 und 2005 stattfand, erhielten hingegen 52% eine TMZ-Chemotherapie. Als Diagnose lag in 23% ein Gliom WHO III° und in 77% ein Glioblastom WHO IV° vor. Von den Patienten mit einem anaplastischen Gliom WHO III° erhielten 47% und von den Glioblastompatienten 52% TMZ im Rahmen der Primärtherapie.

In der Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms gilt seit 2005 zusätzlich zur Radiatio die simultane Gabe von TMZ als Standard (Stupp et al. 2005). Dieses Therapieregime wurde bei 16 (18%) der 88 Patienten angewendet und kam erstmals im Juni 2003 zum Einsatz.

### 6.8.1 Dosierung, Anzahl der Zyklen

Sowohl bei den Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten Gliom WHO III° oder IV° als auch bei denen, mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten hochgradigen Gliom, umfasste ein Therapiezyklus 28 Tage, was den Angaben aus der Fachinformation von Temozolomid entsprach. Bei 61 (69%) der 88 Patienten wurde TMZ direkt im ersten Zyklus in der vollen Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup>/d in den ersten fünf Tagen oral gegeben. Danach erfolgte eine 23-tägige Einnahmepause. In 26 (30%) Fällen hingegen fand der erste Zyklus in einer reduzierten Initialdosierung von 150 mg/m<sup>2</sup>/d statt. Von diesen 26 Patienten waren sieben (27%) chemotherapeutisch vorbehandelt und 19 (73%) befanden sich im hohen Alter. Mit Hilfe der reduzierten Initialdosierung sollte die Verträglichkeit von TMZ erst einmal getestet werden. Falls diese gut vertragen wurde und keine hämatologische Toxizität auftrat, wurde die Dosierung beim zweiten Zyklus auf 200 mg/m<sup>2</sup>/d gesteigert.

Bei allen 88 Patienten erfolgte standardgemäß die wöchentliche Bestimmung eines kompletten Blutbildes (Fachinformation 2005), mit dessen Hilfe über eine Verzögerung oder über den Abbruch der Therapie entsprechend der hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätskriterien nach CTC entschieden wurde.

In der Zulassungsstudie (Stupp et al. 2005) wurden sechs Zyklen der adjuvanten TMZ-Therapie appliziert, so dass dieses Schema als Standard gilt (Herrlinger 2007). Es ist jedoch möglich, die Behandlung über sechs Zyklen hinaus fortzusetzen, da TMZ keine nennenswerte kumulative Toxizität induziert und sich höhere Zykluszahlen als unproblematisch erwiesen haben. Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-Label-Use, wobei die Vor- und Nachteile dieses Vorgehens bedacht werden müssen (Herrlinger 2007).

In der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena wird die TMZ-Gabe bis zum Nachweis einer Tumorprogression oder bis zum Auftreten schwerer Unverträglichkeiten fortgeführt. Dieses Regime ist seit 2005 etabliert. 66% der 88 Patienten erhielten bis zu sechs TMZ-Zyklen, 34% wurden mehr als sechs Zyklen TMZ appliziert. Dabei wurden Patienten mit einem Gliom WHO III° zu 61% signifikant ( $p=0,002$ ) häufiger mit mehr als sechs TMZ-Zyklen therapiert als Glioblastompatienten, die nur in 25% der Fälle mehr als sechs Zyklen erhielten.

### 6.8.2 Verträglichkeit/Nebenwirkungen

Insgesamt zeigte sich bei den 88 Patienten, wie in der Literatur beschrieben (Hundsberger et al. 2003), eine gute Verträglichkeit der TMZ-Therapie. Die systemischen Nebenwirkungen sind durch die allgemeine Wirksamkeit von TMZ auf sich schnell teilende Gewebe, zu denen vor allem das Knochenmark und der Magen-Darm-Trakt gehören, zu erklären (Henke et al. 2006). Als häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkungen konnten sowohl in der Literatur

als auch bei den 88 Patienten, deren Therapieverlauf im Rahmen dieser Arbeit beschrieben wurde, gastrointestinale Probleme wie Übelkeit und Erbrechen erfasst werden. Übelkeit trat in 41% und Erbrechen in 22% der Fälle auf. Diese Ergebnisse lagen, wie in Tabelle 47 ersichtlich, im Bereich der Literaturangaben, wobei Übelkeit in 37% (Brada et al. 2001) bis 53% (Yung et al. 2000) und Erbrechen in 36% der Fälle (Fachinformation 2005) angegeben wurde. Diese Beschwerden waren, wie in der Fachinformation für TMZ beschrieben, meist vom Grad 1 oder 2 gemäß der CTC. Auch bei den 88 Patienten in dieser Arbeit stellten sie sich oft spontan ein oder waren mit Hilfe von Antiemetika einfach zu beherrschen. In nur 2% der Fälle wurde über schwere Übelkeit und Erbrechen berichtet, was in etwa den Angaben der Fachinformation mit 4% entsprach. Die Patienten berichteten in 18% über Obstipation seit Beginn der TMZ-Therapie. Auch dieser Wert lag innerhalb der Literaturangaben, in denen die Obstipation in 6% (Brada et al. 2001) bis 33% (Yung et al. 2000) der Fälle beschrieben wurde. Weiterhin gaben viele Patienten die Reduktion des Allgemeinbefindens an, wobei 58% über Abgeschlagenheit und Schwäche klagten und 54% über einen Zustand des allgemeinen Unwohlseins berichteten.

Tabelle 47. Nebenwirkungen von Temozolomid

Nebenwirkung	Dissertation	Yung et al. 1999	Yung et al. 2000	Brada et al. 2001	Fachinfo 2005
<b>Thrombozytopenie Grad 3/4 nach CTC</b>	16%	8%	7%	15%	17%
<b>Leukozytopenie Grad 3/4 nach CTC</b>	11%	2%	2%	10%	19%
<b>Obstipation</b>	18%	15%	33%	6%	/
<b>Übelkeit</b>	41%	38%	53%	37%	43%
<b>Erbrechen</b>	22%	/	/	/	36%

Wie in der Literatur beschrieben (Fachinformation 2005), stellte auch unter den 88 Patienten die Myelosuppression die häufigste dosislimitierende Toxizität dar. In 31% der Fälle traten Anormalitäten der Leukozyten auf. Leukopenien vom Grad 3 oder 4 nach CTC, die in der Literatur bei 2% (Yung et al. 1999, Yung et al. 2000) bis 19% der Patienten (Fachinformation 2005) auftraten, zeigten sich in 11% der Fälle. Nach den Angaben der Fachinformation kam es in 8% der Fälle, unter den 88 Patienten mit TMZ in 5% zu lebensbedrohlichen Infektionen vom Grad 3 und 4 nach CTC. Diese führten zur Hospitalisierung und zum Absetzen von TMZ. Thrombozytenveränderungen wurden bei 52% der Patienten beobachtet. Bei 16% traten Thrombozytopenien vom Grad 3 und 4 nach CTC auf, wobei auch dieser Wert im Bereich der Literaturangaben zwischen 7% (Yung et al. 2000) und 17% (Fachinformation 2005) lag. Anämien fanden sich in 66% der Fälle. In 39% handelte es sich um Anämien vom Grad 1 nach CTC. Wie in der Therapiestudie von Stupp 2005 traten auch unter den 88 Patienten der Neurochirurgischen Klinik keine therapieassoziierten Todesfälle auf.

### **6.8.3 Erfolg der Temozolomid-Therapie**

In sieben (8%) der 88 Fälle konnte durch TMZ eine Teilremission und in vier (5%) Fällen eine komplette Remission des hochgradigen Glioms erreicht werden. Unter den Patienten, bei denen eine Teilremission erreicht wurde, lag als Diagnose in 43% ein Gliom WHO III° und in 57% ein Glioblastom vor. Unter den Patienten, bei denen eine Komplettremission erzielt wurde, hatten 75% ein Gliom WHO III° mit oligodendroglialer Komponente und 25% ein Glioblastom, was den Literaturangaben entspricht, in denen eine außergewöhnlich hohe Chemotherapiesensibilität bei oligodendroglialen Tumoren beschrieben wird (Cairncross et al. 1992). Zeigte sich ein Ansprechen der hochgradigen Gliome in Form einer Remission, so erfolgte diese meist innerhalb der ersten Zyklen. Sechs (86%) der sieben Teilremissionen konnten bereits nach vier Zyklen TMZ-Therapie nachgewiesen werden.

Weiterhin wird aus Abb. 41 deutlich, dass auch ein Therapieversagen von TMZ in der Mehrzahl der Fälle bereits innerhalb der ersten Zyklen auftrat. Beim Großteil der Patienten (31%) zeigte sich der Progress unter TMZ nach den ersten zwei Zyklen. In zirka 60% der nachgewiesenen Progressionsfälle fand das Fortschreiten der Erkrankung innerhalb der ersten sechs TMZ-Zyklen statt. Schaffte es die Chemotherapie hingegen, das Tumorwachstum für die ersten sechs Monate zu stabilisieren, so ergaben sich lange progressionsfreie Intervalle.

Die Werte des Therapieansprechens mit Remission, Stabilisierung und Progression ergaben zusammen keine 100%. Das liegt daran, dass alle hochgradigen Gliome auch bei primärem Therapieansprechen irgendwann in ein progredientes Wachstum übergehen (Romeike 2007).

Ein Vergleich der Daten, wie viel Prozent der unterschiedlichen Tumoren mit einer Remission oder Stabilisierung auf Temozolomid ansprechen, war nicht möglich, da keine Publikationen dazu vorhanden waren.

## **6.9 primäre Progression/Rezidiv**

### **6.9.1 Lokalisation der primären Tumorprogression**

Bei 77 (88%) der 88 Patienten konnte eine Progression oder ein Rezidiv im MRT festgestellt werden. Sechs Patienten verstarben am Fortschreiten der Tumorerkrankung, noch bevor eine Bildgebung der Progression gemacht werden konnte, und bei fünf Patienten wurde bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit kein Progress oder Rezidiv des hochgradigen Glioms im MRT diagnostiziert. 84% der Gliomrezidive entstanden innerhalb des primären Tumorsitzes. Dieser Wert lag im Bereich der Literaturangaben mit einem Rezidivwachstum der hochgradigen Gliome am ehemaligen Resektionsort von 80 bis 90% (Choucair et al. 1986, Wallner et al. 1989).

## 6.9.2 Rezidiv-Therapie

### 6.9.2 a) Re-Tumorexstirpation

In der Regel werden Tumorrezidive einer erneuten neurochirurgischen Evaluation unterzogen (Faber et al. 2006, Kostron und Rössler 2006). Eine Rezidivoperation kommt generell bei jungen Patienten im guten Allgemeinzustand in Betracht, sofern eine weiterführende lokale Therapieoption besteht (Pinsker et al. 2004, Hundsberger et al. 2006) und der Tumor ohne einen weiteren Verlust an Lebensqualität nochmals zu entfernen ist (Harsh et al. 1987). Sie wurde bei 27 (35%) der 77 Patienten mit Tumorprogression durchgeführt. Diese 27 Patienten befanden sich im Durchschnittsalter von  $48,2 \pm 2,1$  Jahren, wiesen einen guten klinischen Allgemeinzustand und ein unifokales Wachstum des Rezidivtumors auf. In 12% der Fälle war es möglich, die Gliomrezidive makroskopisch total und in 23% subtotal zu resektieren.

Bei 50 (65%) der 77 Patienten konnte aufgrund der Tumorlokalisation in eloquenten Arealen oder des schlechten Allgemeinzustandes, die eine Kontraindikation für die Re-Operation darstellten (Pinsker et al. 2004), keine Zweitoperation durchgeführt werden. Diese 50 Patienten waren durchschnittlich  $57,8 \pm 2,0$  Jahre alt. Aus diesen Angaben wird ersichtlich, dass Patienten, bei denen eine Re-Operation durchgeführt wurde, im Durchschnitt zirka zehn Jahre jünger waren als die, die keine Re-Operation erhielten.

### 6.9.2 b) Radiatio

Erfolgte initial noch keine Radiotherapie, muss die Indikation zur Bestrahlung im Rezidivfall sicher geklärt werden (Plasswilm 2007). Diese Situation betraf vier (5%) der 88 Patienten, die im Verlauf ihrer Behandlung eine TMZ-Chemotherapie erhielten. Unter den vier Patienten litten drei an einem Gliom WHO III°, bei denen im Rahmen der NOA-04-Studie die Radiatio erst im Rezidivfall vorgesehen war. Ein 79-jähriger Patient mit der Diagnose eines Glioblastoms hingegen wurde primär aufgrund des hohen Alters nicht bestrahlt. Der oralen Chemotherapie mit TMZ sollte in diesem Fall der Vorrang gegeben werden, da dieses Medikament gut verträglich ist (Hundsberger et al. 2003) und auch Patienten, die älter als 70 Jahre sind, davon profitieren (Hirose et al. 2001). Bei diesen vier Patienten wurde im Rezidivfall eine erneute Tumoroperation und anschließend die Bestrahlung der erweiterten Tumorregion durchgeführt.

Weiterhin kann im Falle der strahlentherapeutischen Vorbehandlung geprüft werden, ob den Patienten mit umschriebenen, nicht resektablen oder inkomplett resezierten Gliomrezidiven nochmals eine Bestrahlung angeboten werden kann (Schratter-Sehn 2006, Plasswilm 2007). Unter den 77 Patienten mit bekanntem Tumorprogress erhielten fünf (7%) eine Zweitradiatio mit einer Gesamtdosis von 30 Gy, wie in der Literatur empfohlen (Schratter-Sehn 2006).

### 6.9.2 c) Chemotherapie

Eine adjuvante zusätzliche Therapie ist im Rezidivfall empfehlenswert (Pinsker et al. 2004). Bei nur 14% der Patienten wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes im Rezidivfall keine Chemotherapie verordnet. Die restlichen 86% erhielten beim Progress/Rezidiv eine zytostatische Behandlung, wie sie in den Therapieleitlinien (Weller 2004, Weller 2008) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand empfohlen wird. Dabei führte die primäre Progression, wie in Tabelle 37 dargestellt, in 56% der Fälle zum Beginn der First-line-Chemotherapie, in 16% zur Wiederaufnahme der First-line-Zytostatika und in 14% zum Wechsel von der First- zur Second-line-Chemotherapie. In 43% der Fälle wurde beim Auftreten des Primärrezidivs mit der TMZ-Therapie begonnen, weil diese die Überlebenszeit beim ersten Rezidiv eines hochgradigen Glioms verlängern kann (Yung et al. 1999, Yung et al. 2000, Brada et al. 2001). Da sich im Rezidiv die Wiederaufnahme von TMZ anbietet, sofern damit in der Primärtherapie eine Stabilisierung erreicht wurde und das Rezidiv nach Therapieabbruch auftrat (Herrlinger 2007, Weller 2008), wurde dieses Medikament bei zwei (2%) Patienten ein zweites Mal in der adjuvanten Therapie der hochgradigen Gliome eingesetzt.

Bei Versagen von TMZ sollte eine Behandlung mit Nitrosoharnstoffen erfolgen (Herrlinger 2007), die in 13 (15%) Fällen im Rahmen der Second-line-Chemotherapie und in fünf (6%) Fällen zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt wurden. Auch diese führen über die DNA-Alkylierung zum Tod der Tumorzellen und stellen die wichtigste Alternative zur TMZ-Therapie dar (Weller 2008). Dabei wurde am häufigsten die PCV-Kombinationstherapie eingesetzt (Tabelle 38). Hemmstoffe der Topoisomerasen, wie Topotecan, Etoposid und Teniposid, kamen bei drei (3%) Patienten zum Einsatz, wobei diese in zwei Fällen mit Nitrosoharnstoffen kombiniert wurden. Weiterhin konnten im Rezidivfall günstige Ergebnisse für das liposomale Doxorubicin berichtet werden (Hau und Bogdahn 2004, Steinke 2005). Dieses wurde in vier (5%) Fällen zur Behandlung des Primärrezidivs appliziert. In je zwei Fällen fand es im Rahmen der Third- und Fourth-line-Therapie Anwendung. Für das zweite Rezidiv bietet sich eine Therapie mit Imatinib und Hydroxyharnstoff an, da Imatinib den bei Gliomen wichtigen PDGF-Signaltransduktionsweg hemmt und sich in Kombination mit Hydroxyurea PFS6-Raten von 27 bis 32% ergaben (Reardon 2005, Jürgens et al. 2006). In 5% wurde die Kombination aus Imatinib und Hydroxyurea direkt im Rahmen der Second-line-Chemotherapie eingesetzt. Bei weiteren 5% wurde allein Hydroxyharnstoff als Second-line-Zytostatikum verwendet und beim weiteren Fortschreiten der Erkrankung zusätzlich Imatinib gegeben. In einem Fall wurde im Rahmen der Third-line-Behandlung eine Immuntherapie mit TGF- $\beta$ 2-Antisense-mRNA über einen intratumoralen Katheter appliziert. Diese Therapieform war rein experimentell und ihr endgültiger Stellenwert ist noch nicht beurteilbar (Pinsker et al.

2004). Ferner wurde eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation bei einem Glioblastompatienten in der Third-line-Therapie versucht.

## 6.10 Überlebenszeiten

Als wichtigste therapieunabhängige prognostische Faktoren bei Patienten mit hochgradigen Gliomen gelten der Malignitätsgrad (Kleihues 2007), das Alter sowie der Karnofsky-Index (Schabet und Weinauer 2003, Weller 2008). Bezüglich der operativen Therapie stellt das Ausmaß der Tumorentfernung einen wichtigen Prognosefaktor dar (Devaux et al. 1993, Hess 1999). Die Einteilung der Patienten in die verschiedenen Therapiegruppen in simultaner Abhängigkeit von diesen Faktoren war im Rahmen dieser Arbeit aufgrund der dann zu kleinen Patientengruppen nicht möglich. Deshalb wurden die Patienten in die Therapiegruppen ohne die gleichzeitige Berücksichtigung dieser Faktoren eingeteilt.

Weiterhin sollten die Überlebenszeiten in Bezug auf diese Prognosefaktoren berechnet werden. Das war aus oben genannten Gründen aus statistischer Sicht nicht sinnvoll, da die einzelnen Gruppen trotz der langen Einzugsperiode von 1995 bis 2005 dafür zu klein waren. Das heißt also, die statistisch korrekte simultane Betrachtung von Männern und Frauen mit der gleichen Tumordiagnose, in der gleichen Altersgruppe, mit dem gleichen Ausmaß der Tumorreduktion und mit dem gleichen postoperativen Karnofsky-Index war aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht möglich. Somit entfiel die multivariate Analyse, die ursprünglich geplant war.

### 6.10.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) der Patienten mit TMZ-Therapie

In der Literatur wird für Gliome WHO III°, unabhängig von der Art der durchgeführten Therapie, eine günstigere Prognose als für Glioblastome WHO IV° angegeben, wobei der pathohistologisch bestimmte WHO-Grad direkt mit der Prognose korreliert (Schabet und Weinauer 2003). Dieser Sachverhalt konnte durch die Arbeit bestätigt werden, denn die 23 Patienten mit einem Gliom WHO III° und TMZ wiesen mit  $14,0 \pm 3,1$  Monaten ein signifikant ( $p=0,004$ ) längeres progressionsfreies Intervall auf als die 65 Glioblastompatienten mit TMZ, die nur eine PFS von  $6,0 \pm 1,1$  Monaten erreichten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten postoperativen Tumorrezidivs (PFS) ausschließlich für die 88 Patienten mit TMZ-Therapie ermittelt.

Zum Vergleich der medianen progressionsfreien Überlebenszeiten von Glioblastompatienten mit und ohne adjuvanter TMZ-Behandlung konnten Angaben aus der Literatur herangezogen werden. Für Glioblastompatienten, die nach der Exstirpation des Tumors ausschließlich eine Radiatio erhielten, wurde in der Literatur die PFS mit 5 Monaten angegeben (Stupp et al. 2005). Bei denen mit einer die Radiotherapie begleitenden TMZ-Therapie und sechs weiteren

TMZ-Monotherapie-Zyklen konnte eine statistisch signifikante Verlängerung der PFS auf 6,9 Monate erreicht werden (Stupp et al. 2005). Auch bei den 65 Glioblastompatienten in dieser Arbeit wurde durch TMZ eine PFS von  $6,0 \pm 1,1$  Monaten erreicht. Von diesen 65 Patienten erhielten jedoch nur 14 (22%) das Stupp-Schema, da dieses erst seit 2005 als Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms gilt (Weller 2008).

Die PFS der 32 (49%) Glioblastompatienten, die TMZ primär erhielten, war mit  $7,0 \pm 0,7$  Monaten signifikant ( $p < 0,001$ ) höher als in den 33 (51%) Fällen, bei denen bereits ein Rezidiv vor TMZ-Beginn vorlag. Sie erreichten nur eine PFS von  $3,0 \pm 0,4$  Monaten.

Bei Patienten mit einem Gliom WHO III°, bei denen TMZ im Rahmen der Rezidivtherapie eingesetzt wurde, betrug die mediane Zeit bis zur Tumorprogression sowohl in der Literatur (van den Bent et al. 2001) als auch in der vorliegenden Arbeit 13 Monate.

In der Patientengruppe mit einem Gliom WHO-Grad III° ( $n=23$ ) konnte das progressionsfreie Intervall von  $13,0 \pm 4,7$  Monaten auf  $26,0 \pm 12,1$  Monate gesteigert werden, wenn primär mit der adjuvanten Therapie mit Temozolomid begonnen wurde. Aufgrund der kleinen Fallzahlen war diese Steigerung statistisch nicht signifikant ( $p=0,315$ ).

### **6.10.2 Gesamtüberleben/mediane Überlebenszeit (MÜZ)**

#### **6.10.2 a) MÜZ der Patienten mit einem Gliom WHO III°**

Die 23 Patienten mit einem Gliom WHO III°, die postoperativ zusätzlich zur Bestrahlung eine Chemotherapie mit TMZ erhielten, erreichten eine mediane Überlebenszeit von  $32,0 \pm 5,2$  Monaten. Unter diesen 23 Patienten zeigten sich wiederum signifikante ( $p=0,001$ ) Unterschiede bezüglich der MÜZ, wenn sie mit weniger oder mehr als sechs TMZ-Zyklen behandelt wurden. Die neun Patienten mit weniger als sechs Zyklen TMZ lebten im Median  $19,0 \pm 3,3$  Monate. Die 14 Patienten, die mehr als sechs TMZ-Zyklen erhielten, erreichten eine MÜZ von  $83,0 \pm 29,7$  Monaten. Hier zeigte sich eine Verlängerung der MÜZ durch die Langzeittherapie mit TMZ. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass keine Randomisierung der Patienten in die verschiedenen Behandlungsgruppen vorlag. Weiterhin kann der Effekt der signifikanten Verlängerung der MÜZ nicht einfach der erhöhten Zyklenzahl zugesprochen werden, da nur Patienten, die auch eine gewisse Zeit in gutem Allgemeinzustand mit langer rezidivfreier Zeit lebten, überhaupt mehr als sechs Zyklen TMZ erhalten konnten. Auch hier muss bemerkt werden, dass die simultane Betrachtung aller Prognosefaktoren wie Alter, Karnofsky-Index und Ausmaß der Tumoresektion aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht möglich war. Bei einer wesentlich größeren Patientengruppe, zum Beispiel im Rahmen einer multizentrischen NOA-Studie können diese Aufschlüsselungen erfolgen und damit exakte statistische Aussagen erzielt werden. Das war jedoch im Rahmen dieser retrospektiven



Aufarbeitung monozentrischer Ergebnisse nicht möglich. Publikationen zur Langzeitgabe mit TMZ bei Patienten mit Gliomen WHO III° existieren nicht, sodass der Vergleich entfällt.

### **6.10.2 b) MÜZ der Glioblastompatienten**

Gemäß Literaturangaben steigt die mediane Überlebensrate bei Glioblastompatienten durch eine postoperative Radiatio von 3 bis 6 Monaten auf 9 bis 12 Monate an (Walker et al. 1979). Bei den Patienten, die ausschließlich operiert wurden, betrug die MÜZ  $1,0 \pm 0,3$  Monate. Unter den Glioblastompatienten mit einer postoperativen Radiatio erhöhte sich die MÜZ auf  $5,0 \pm 0,6$  Monate. Auch hier konnte durch die Bestrahlung ein Anstieg von vier Monaten erreicht werden. Diese medianen Überlebenszeiten liegen unter denen von Walker et al. 1979, da in der vorliegenden Arbeit keine Patientenrandomisierung in die verschiedenen Therapiegruppen stattfand. In diesem Fall lag eine Negativauswahl der Patienten vor. Das heißt, dass Patienten, die von vornherein ungünstige Prognosefaktoren, wie ein hohes Alter oder einen schlechten Karnofsky-Index, aufwiesen, in diese zwei Gruppen eingeteilt wurden. Junge Patienten in gutem Allgemeinbefinden hingegen wurden nach der Operation und Bestrahlung zusätzlich chemotherapeutisch mit TMZ oder einem anderen Zytostatikum behandelt, wie es in den Leitlinien zur Behandlung hochgradiger Gliome empfohlen ist (Weller 2004).

Die MÜZ von Glioblastompatienten konnte durch die simultane Radiochemotherapie mit TMZ und sechs weiteren TMZ-Monotherapie-Zyklen von 12,1 (Radiotherapie allein) auf 14,6 Monate verlängert werden (Stupp et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit erreichten die Glioblastompatienten mit TMZ-Therapie eine MÜZ von  $13,0 \pm 0,5$  Monaten, wobei von diesen 65 nur 14 (22%) eine Radiochemotherapie mit TMZ erhielten. Grund dafür war, dass das Behandlungsschema der Stupp-Studie erst seit 2005 als Standard in der Primärtherapie des Glioblastoms gilt. Da in diese Arbeit jedoch Patienten eingeschlossen wurden, deren Tumorentfernung zwischen 1995 und 2005 stattfand, erhielten 78% von ihnen erst nach der Radiatio eine TMZ-Chemotherapie. Außerdem wurde TMZ nur bei 49% der Glioblastompatienten in der Primärtherapie, bei 51% hingegen erst im Rezidivfall eingesetzt.

Weiterhin ist zu bemerken, dass 75% der 65 Glioblastompatienten bis zu sechs Zyklen und 25% mehr als sechs Zyklen TMZ erhielten. Sowohl in der Praxis als auch im Rahmen dieser Arbeit stellte sich die Frage, wie viele Zyklen der adjuvanten TMZ-Chemotherapie appliziert werden sollen. In der Zulassungsstudie (Stupp et al. 2005) wurden sechs Zyklen verabreicht, so dass dieses Regime als Standard gilt (Herrlinger 2007).

In der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena wird die Therapie bis zum Auftreten einer Tumorprogression oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten fortgeführt. Dieses Therapieregime ist seit 2005 etabliert und darauf begründet, dass TMZ keine nennenswerte

kumulative Toxizität induziert und sich höhere Zykluszahlen im Rezidivfall als unproblematisch erwiesen haben.

Somit wurde im Rahmen der Arbeit auch das mediane Überleben der Glioblastompatienten mit weniger oder mehr als sechs Zyklen TMZ erfasst und mit dem Überleben von Patienten, die nach der neurochirurgischen Operation nur eine Radiatio erhielten, verglichen.

Tabelle 42 zeigte, dass sich die Stichproben der Glioblastompatienten mit alleiniger postoperativer Bestrahlung und weniger oder mehr als sechs TMZ-Zyklen nicht signifikant in Bezug auf die Prognosefaktoren unterschieden. Es ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) der MÜZ innerhalb der drei Behandlungsgruppen. Die 54 Patienten mit alleiniger postoperativer Radiatio zeigten eine MÜZ von  $5,0 \pm 0,6$  Monaten. Bei den 49 Patienten, die zusätzlich mit bis zu sechs Zyklen TMZ behandelt wurden, konnte die MÜZ auf  $12,0 \pm 0,9$  Monate gesteigert werden. In den 16 Fällen, in denen mehr als sechs Zyklen TMZ ( $n=16$ ) appliziert wurden, stieg die statistisch signifikant auf  $35,0 \pm 12,6$  Monate an. Auch hier muss beachtet werden, dass keine Randomisierung der Patienten in die einzelnen Therapiegruppen vorlag. Weiterhin kann der Effekt des langen Überlebens nicht einfach der erhöhten Zyklenzahl zugesprochen werden, da nur Patienten, die eine lange Zeit in gutem Allgemeinzustand lebten, mehr als sechs Zyklen TMZ erhalten konnten. Publikationen zur Langzeitgabe mit TMZ existieren nicht, sodass der Vergleich der MÜZ nicht möglich war. In Bezug auf die Patientengruppen und auf deren Auswirkung auf die ermittelten Ergebnisse gilt das gleiche, was vorangehend bereits mehrfach aufgeführt wurde.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse bestätigen, dass die hochgradigen Gliome der 188 Patienten entsprechend der jeweils gültigen Leitlinien diagnostiziert und behandelt wurden.

Bei allen Patienten wurde beim Vorliegen klinischer Verdachtssymptome eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung sowie eine neuroradiologische Diagnostik durchgeführt. Dabei kam das MRT, welches die Methode der Wahl zur Hirntumordiagnostik darstellt, leitliniengerecht bei allen Patienten zum Einsatz. Es fiel auf, dass die Patienten im Vergleich zu den Literaturangaben eine kürzere Anamnesedauer zeigten, was auf die schnelle und effiziente Diagnostik zurückzuführen ist.

Das therapeutische Vorgehen richtete sich nach prognostischen Indizes, wie dem Alter der Patienten oder dem Karnofsky-Index, anhand derer sich stratifizieren ließ, welche Patienten von einer tumorspezifischen Therapie profitieren. In 90% der Fälle konnte der Tumor offen reseziert werden, in 10% wurde lediglich eine stereotaktische Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose durchgeführt. Die Verteilung der Tumordiagnosen stimmte mit den Literaturangaben überein, wobei das Glioblastom mit 75% das häufigste Gliom darstellte.

Weiterhin konnte die Arbeit die Aussage vieler Studien bestätigen, in denen gezeigt wurde, dass Temozolomid eine wirksame und gut verträgliche Substanz bei Patienten mit neu diagnostizierten oder progredienten hochgradigen Gliomen ist und dass das Überleben durch sie verlängert wird. Es zeigte sich auch, dass die Erhöhung der Zyklenzahl über den Standard von sechs Zyklen hinaus, sowohl bei Patienten mit Gliomen WHO III° als auch bei den Glioblastompatienten, zu einer signifikanten Steigerung der Überlebenszeiten führte.

Der Effekt kann jedoch nicht allein Temozolomid zugeschrieben werden, da keine Randomisierung der Patientengruppe vorlag und es nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, mit langen progressionsfreien Intervallen möglich war, überhaupt mehr als sechs Zyklen zu erhalten. Dennoch kann aufgrund der guten Therapieverträglichkeit und den geringen Nebenwirkungen eine Langzeittherapie über sechs Zyklen hinaus empfohlen werden.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Ashdown BC, Boyko OB, Uglietta JP, Friedman HS, Hockenberger B, Oakes WJ, Fuller GN. 1993. Postradiation cerebellar necrosis mimicking tumor: MR appearance. *J Comput Assist Tomogr*, 17(1): 124-126.
- Barnett GH. 2006. High-grade Gliomas: Diagnosis and Treatment. Springer-Verlag.
- Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J, Dugan M, Roa S, Zaknoen S. 2001. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol*, 12: 259-266.
- Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, Ermani M, Carollo C, Berti F, Zampieri P, Baiocchi C, Fiorentino MV. 1997. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer*, 33(10): 1592-1596.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. 2008. Glioblastoma in adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 1-13.
- Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A, Gardiman M, Scienza R, Monfardini S, Ermani M. 2003. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer*, 97(3): 657-662.
- Brandes AA. 2003. The second international conference on future trends in the treatment of brain tumors. *Sem Oncol*, 30: Suppl 19
- Buckner JC. 2004. Brain tumors. *Sem Oncol*, 31: 593-713.
- Bushong EA, Martone ME, Jones YZ, Ellisman MH. 2002. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. *J Neurosci*, 22(1): 183-192.
- Cairncross JG, Macdonald DR, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold C, Wainman N, Eisenhauer E, for the National Cancer Institute

- of Canada Clinical Trials Group. 1994. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol*, 12: 2013-2021.
- Cairncross JG, Macdonald DR, Ramsay DA. 1992. Aggressive Oligodendroglioma: a chemosensitive tumor. *Neurosurgery*, 31: 78-82.
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, MacDonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. 1998. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst*, 90: 1473-1479.
- Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG, Schmidt MH, Huang W, Laws ER, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan AE, Berger M, Glioma Outcomes Investigators. 2003. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg*, 98(6): 1175-1181.
- Cheruku R, Tapazoglou E, Ensley J, Kish JA, Cummings GD, al-Sarraf M. 1991. The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high-grade gliomas. *Cancer*, 68: 2621-2624.
- Choucair AK, Levin VA, Gutin PH. 1986. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg*, 65: 654-658.
- Davis WK, Boyko OB, Hoffman JM, Hanson MW, Schold SC, Burger PC, Friedman AH, Coleman RE. 1993. [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR imaging of central nervous system neoplasia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 14(3): 515-523.
- DeAngelis LM, Burger PC, Green SB, Cairncross JG. 1998. Malignant glioma: who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol*, 44(4): 691-695.
- DeAngelis LM. 2001. Brain tumors. *N Engl J Med*, 344(2): 114-123.

- Delank HW, Gehlen W. 2004. Neurologie. Zehnte Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 202-213.
- Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ. 1993. Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. J Neurosurg, 78: 767-775.
- Faber V, Thödtmann R, Marosi C. 2006. Palliative Therapie des Glioblastoma multiforme: ein multimodales Konzept. Wiener Medizinische Wochenschrift, 156 (9-10): 255-259.
- Fachinformation der Firma Essex Pharma. 2005. Temodal.
- Fulton DS, Urtason RC, Scott-Brown I. 1992. Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. J Neuro-Oncol, 14: 63-72.
- Gilman S. 1998. Imaging the brain – First of two parts. N Engl J Med, 338: 812-820.
- Goetz C, Müller-Weirich S, Poellinger B. 2004. Kindliche Hirntumoren. In: Tonn JC, Kreth FW, Hrsg. MANUAL Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks. Zweite Aufl. München, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 89-97.
- Grisold W, Krauseneck P, Müller B. 2000. Praktische Neuroonkologie. Wien, New York: Springer-Verlag.
- Grodén C, Koch C, Zeumer H. 1998. Maligne Gliome: Bildgebung und Differentialdiagnose. Onkologie, 4: 589-594.
- Grosu AL, Feldmann HJ, Albrecht C, Kneschaurek P, Wehrmann R, Groß WM, Zimmermann FB, Molls M. 1998. Dreidimensionale Bestrahlungsplanung bei Hirntumoren. Vorteile der Methode und klinische Ergebnisse. Strahlenther Oncol, 174: 7-13.
- Harsh GR, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB. 1987. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery, 21(5): 615-621.
- Hau P, Bogdahn U. 2004. Maligne Gliome – Chemotherapie. Der Onkologe, 10: 26-29.

- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Kros JM, Hainfellner JA, Mason WP, Mariani L, Bromberg JEC, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross G, Janzer R, Stupp R. 2005. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10): 997-1003.
- Henke G, Kucinski M, Simon M, Herrlinger U. 2006. Nebenwirkungen der Therapie von Hirntumoren. *Onkologe*, 12: 546-555.
- Henn W, Urbschat S. 1998. Genetische Grundlagen der Entstehung von Hirntumoren. *Radiologe*, 38: 898-903.
- Herrlinger U. 2007. Chemotherapie bei malignen hirneigenen Hirntumoren. In: Roth SL, Sabel M, Steiger H-I. Hrsg. *Klinische Onkologie 2007/2008. Neuroonkologie*. Erste Aufl. Düsseldorf, Ratingen: Detlev Kuss, 3: 30-35.
- Hess KR, Wong ET, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Levin VA, Prados MD, Yung WKA. 1999. Response and progression in recurrent malignant glioma. *Neuro-oncology*, 1(4): 282-288.
- Hess KR. 1999. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neuro-Oncol*, 42: 227-231.
- Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. 2001. p53 effects both the duration of G<sub>2</sub>/M arrest and the fate of Temozolomide-treated human glioblastoma cells. *Cancer Res*, 61: 1957-1963.
- Hofer S, Roelcke U, Herrmann R. 1999. Neue Aspekte der interdisziplinären Therapie maligner Gliome des Erwachsenenalters. *Schweiz Med Wochenschr*, 129 : 1332-1341.
- Hofer S. 2002. Gliale Hirntumoren im Erwachsenenalter. *Schweiz Med Forum*, 29/30 : 697.
- Hülsmann S, Oku Y, Zhang W, Richter DW. 2000. Metabolic coupling between glia and neurons is necessary for maintaining respiratory activity in transverse medullary slices of neonatal mouse. *Eur J Neurosci*, 12: 856-862.

- Hundsberger T, Koch D, Klimpe S, Schlegel U. 2003. Temozolomid in der Behandlung maligner Gliome. *Akt Neurol*, 30: 184-187.
- Hundsberger T, Koch D, Urban PP, Weber M. 2006. Tumorspezifische und symptomorientierte Therapie maligner Gliome. *Z Palliativmed*, 7: 11-18.
- Jansen EPM, Dewit LGH, van Herk M, Bartelink H. 2000. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol*, 56(2): 151-156.
- Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Samardzic M, Antunovic V, Dagovic A, Aleksandrovic J. 2004. Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a 10-year update of a phase II study. *Int J Radiat Biol Phys*, 59(2): 509-514.
- Jürgens A, Pels H, Schlegel U. 2006. Neues zur Chemotherapie von Gliomen. *Akt Neurol*, 33: 316-321.
- Kandel E, Schwartz J, Jessel T. 2000. *Principles of Neural Science*. Vierte Aufl. New York: McGraw-Hill, 20-30.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JM. 1948. The use of the nitrogen mustards of the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1: 634-656.
- Kelly PJ, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Kall BA, Kispert DB. 1987. Stereotaxic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc*, 62(6): 450-459.
- Kettenmann H, Ransom BR. 2005. *Neuroglia*. Zweite Aufl. Oxford University Press.
- Kleihues P. 2007. Klassifikation, Grading und genetisches Profil der Gliome. *Astrozytome und Oligodendrogliome. Onkologie*. 5: 5-9.



- Kleihues P, Cavenee WK. 2000. Pathology and genetics of tumours of the nervous system: Word Health Organization Classification of tumours. Vol. 1. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 55-69.
- Kleihues P, Lübke J, Watanabe K, von Ammon K, Ohgaki H. 1994. Genetic alterations associated with glioma progression. *Verh Dtsch Ges Path*, 78: 43-47.
- Kofuji P, Newman EA. 2004. Potassium buffering in the central nervous system. *Neuroscience*, 129: 1045-1056.
- Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, Plasswilm L, Bamberg M. 2003. Radiochemotherapy of Malignant Glioma in Adults. Clinical Experiences. *Strahlenther Onkol*, 179: 219-232.
- Kostron H, Rössler K. 2006. Neurochirurgische Therapie maligner Gliome. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156 (11-12): 338-341.
- Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, Levin VA. 2000. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*, 217: 377-384.
- Lahrman H, Oberndorfer S, Grisold W. 2001. Therapeutische Konzepte bei primären, malignen Hirntumoren. *J Neurol Neurochir Psychiatr*, 2(2): 16-20.
- Lote K, Egeland T, Hager B, Skullerud K, Hirschberg H. 1998. Prognostic significance of CT contrast enhancement within histological subgroups of intracranial glioma. *J Neuro Oncol*, 40(2): 161-170.
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold Jr SC, Cairncross JG. 1990. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*, 8: 1277-1280.
- Massie MJ, Holland JC, Glass E. 1989. Overview of normal reaction and prevalence of psychiatric disorder. In: Holland JC, Rowland JH, Hrsg.: *Handbook of psychooncology. Psychological care of the patient with cancer*. New York: Oxford University Press, 273-282.

- Medical Research Council Brain Tumor Working Party. 2001. Randomized trial of procarbazine lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol*, 19: 509-518.
- Mehdorn HM, Stark A. 2004. Maligne Gliome – operative Therapie. *Onkologie*, 10: 19-22.
- Mirimanoff RO. 2007. Die Entwicklung der Chemo-/Strahlentherapie beim Glioblastom – ein Erfolg der multidisziplinären, klinischen Forschung. In: Roth SL, Sabel M, Steiger H-I. Hrsg. *Klinische Onkologie 2007/2008. Neuroonkologie*. Erste Aufl. Düsseldorf, Ratingen: Detlev Kuss, 3: 13-22.
- Moore-Stovall J, Venkatesh R. 1993. Serial nonenhancing magnetic resonance imaging scans of high grade glioblastoma multiforme. *J Natl Med Assoc*, 85: 122-128.
- Nathan S, Floyd. 2004. Hypofractionated intensity-modulated Radiotherapy for primary Glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58: 721-726.
- Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. 2003. Neuro-Oncology Working Group (NOA)-01 trial of ACNU/VM26 versus ACNU/Ara-C chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the First-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol*, 21: 3276-3284.
- Nieder C, Grosu AL, Astner S, Molls M. 2005. Treatment of unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Res*, 25 (6C): 4605-4610.
- Oberndorfer S, Lahrman H. 2006. Supportive Therapie und Palliativmedizin bei Patienten mit malignen Gliomen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 156 (11-12): 364-368.
- Pinsker MO, Goetz C, Walther EU, Dudel C, Grosu AL, Reich P, Schalhorn A, Elbel GK. 2004. Höhergradige Gliome und Gliomatosis cerebri. In: Tonn JC, Kreth FW, Hrsg. *MANUAL Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks*. Zweite Aufl. München, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 77-88.
- Plasswilm L. 2007. Radiotherapie bei Gliomen. Ihre Bedeutung im interdisziplinären Therapiekonzept. *Onkologie*, 5: 21-24.

- Radner H, Blümcke I, Reifenberger G, Wiestler OD. 2002. Die neue WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems 2000: Pathologie und Genetik. *Der Pathologe*, 23: 260-283.
- Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielinski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS. 2005. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 23(36): 9359-9368.
- Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P. 2004. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 22 (9): 1583-1588.
- Romeike BFM. 2007. Klassifikation und Dokumentation diffuser Gliome. *Radiologe*, 47: 530-535.
- Roth JG, Elvidge AR. 1959. Glioblastoma multiforme. A clinical survey. *J Neurosurg*, 67: 852.
- Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SW, Wildrick DM. 1998. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*, 42(5): 1044-1055.
- Sawaya R, Highsmith RF. 1992. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part III. Biochemical profile. *J Neurooncol*, 14: 113-118.
- Schabet M, Weinauer E. 2003. Therapie primärer Hirntumoren. *Fortschr Neurol Psychiat*, 71: 667-682.

- Schlegel U, Weller M, Westphal M. 2003. Neuroonkologie. Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Schratter-Sehn A. 2006. Maligne Gliome – Radiotherapie. Wiener Medizinische Wochenschrift, 156 (11-12): 342-345.
- Simmet T, Luck W, Winking M, Delank WK, Peskar BA. 1990. Identification and characterization of cysteinyl-leukotriene formation in tissue slices from human intracranial tumors: evidence for their biosynthesis under in vivo conditions. J Neurochem, 54 (6): 2091-2099.
- Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS, Weinstin AS, Nelson DF. 1993. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 26: 239-244.
- Steinke B. 2005. Leitlinien: Empfehlungen der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) für die Diagnostik und Therapie maligner Gliome.
- Stewart LA. 2002. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet, 359(9311): 1011-1018.
- Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. 2001. Current and future developments in the use of Temozolomide for the treatment of brain tumours. Lancet Oncol, 2: 552-560.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 2005. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med, 352: 987-996.

- Stupp R, Reni M, Gatta A, Mazza E, Vecht C. 2007. Anaplastic astrocytoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*, 63(1): 72-80.
- Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. 1999. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-Oncol*, 1: 14-25.
- Tolnay M. 2002. Neuropathologie glialer Hirntumoren. *Schweiz Med Forum*, 29/30: 698-703.
- Trepel M. 2004. Neuroanatomie. Dritte Aufl. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag.
- Van den Bent MJ, Keime-Guibert F, Brandes AA, et al. 2001. Temozolomide chemotherapy in recurrent oligodendroglioma. *Neurology*, 57: 340-342.
- Virchow R. 1846. Über das granuliertes Aussehen der Wandungen der Gehirnventrikel. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, 3: 242-250.
- Volc D, Jellinger K, Flament H, Bock F, Klumair J. 1981. Cerebral space-occupying cysts following radiation and chemotherapy of malignant gliomas. *Acta Neurochir Wien*, 57(3-4): 177-193.
- Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. 1978. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*, 49(3): 333-343.
- Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Wilson CB, Strike TA. 1980. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*, 303(23): 1323-1329.
- Walker MD, Strike TA, Sheline GE. 1979. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 5: 1725-1731.

- Wallner KE, Galicich JH, Krol G. 1989. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16: 1405-1409.
- Wallner KE, Gonzales M, Sheline. 1988. Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation. *J Neurosurg*, 68: 684-688.
- Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. 1992. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology*, 34(6): 463-469.
- Weller M, Bornemann A, Brugger W, Ernemann U, Grote EH, Heiß E, Herrlinger U, Kortmann RD, Schabet M, Scheel-Walter HG, Sökler M, Wilhelm H. 2000. Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Dritte überarbeitete Aufl. Tübingen: Gulde-Druck GmbH.
- Weller M, von Deimling A, Ernemann U, Schackert G, Bamberg M. 2003. Oligodendrogliome. Diagnostik und Therapie. *Onkologe*, 9: 729-738.
- Weller M, Wick W. 2003. Primäre intrakranielle und spinale Tumoren. In: Brandt TH, Dichgans J, Diener HC, Hrsg. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Vierte Aufl. Stuttgart: Kohlhammer-Verlag.
- Weller M. 2008. Chemotherapie von Hirntumoren bei Erwachsenen. *Nervenarzt*, 79: 231-241.
- Weller M. 2004. Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Gliome des Erwachsenenalters. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. München, Bern, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag.
- Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, Gaspar LE, Murray KJ, Fischbach JA, Nelson JS, Weinstein AS, Curran WJ Jr. 1996. Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02. *Cancer*, 77: 1535-1543.

- Wick W, Küker W. 2004. Brain edema in neurooncology: radiological assessment and management. *Onkologie*, 27: 261-266.
- Wick W, von Deimling A, Grabenbauer GG, Westphal M. 2006. Anaplastische Gliome. Standards und neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. *Onkologie*, 12: 508-517.
- Williams B, Timperley WR. 1976. Three cases of communicating syringomyelia secondary to midbrain gliomas. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 40: 80-88.
- Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. 2002. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*, 4(4): 278-299.
- Yung WK, Albright RE, Olsen J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. 2000. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*, 83: 588-593.
- Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA. 1999. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol*, 17(9): 2762-2771.
- Zipp F. 2006. Der Einfluss von Entzündungsreaktionen auf die Funktionen des Nervensystems. *Graduiertenkolleg der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Humboldt-Spektrum*, 12-18.

**Anhang:**  
**Standardisierter Erhebungsbogen**



**Retrospektivstudie und klinische Nachuntersuchung  
von Patienten mit hochgradigen Gliomen WHO-Grad III und IV  
und Temozolomid-Chemotherapie  
der Neurochirurgischen Klinik der FSU Jena von 1995 bis 2005**

**Spezielle klinisch-onkologische Daten**

Registernummer/ Patienten ID   
 << Nummer  >>

<< Name  >>, geboren am << Geburtsdatum  >>

Geschlecht: 1= männlich ☐  
 2= weiblich ☐  
 Körpergröße (cm):   
 Gewicht (kg):   
 Datum Erstdiagnose:

**Diagnose:** ☐  
 1= Anaplastisches Astrozytom WHO III°  
 2= Anaplastisches Oligoastrozytom WHO III°  
 3= Anaplastisches Oligodendrogliom WHO III°  
 4= Glioblastoma multiforme WHO IV°

**Begleiterkrankungen:**

**Suchterkrankungen**

Alkoholabusus 0= nein 1= ja ☐  
 Nikotinabusus 0= nein 1= ja ☐  
 Drogenabusus 0= nein 1= ja ☐

**Zweitumor:**

Art des Zweitumors   
 Lokalisation des Zweitumors   
 Dignität des Zweitumors 1= benigne 2= maligne 9= kein anderer Tumor ☐

**Allgemeinerkrankungen**

Arterielle Hypertonie 0= nein 1= ja ☐  
 KHK 0= nein 1= ja ☐  
 Adipositas 0= nein 1= ja ☐  
 Diabetes mellitus 0= nein 1= ja ☐  
 Hyperthyreose 0= nein 1= ja ☐

Anzahl vorheriger OPs

**Vorbestehende Tumorerkrankung:**

Art des vorbestehenden Tumors   
 Lokalisation des vorbest. Tumors   
 Dignität des vorbest. Tumors 1= benigne 2= maligne 9= kein anderer Tumor ☐  
 vorherige Chemotherapie: 0= nein 1= ja ☐  
 vorherige Radiotherapie: 0= nein 1= ja ☐  
 Strahlendosis (Gy):   
 vorherige Tumorexstirpation: 0= nein 1= ja ☐

**Präoperative Bildgebung**

Lokalisation:   
 Seite: 1= rechts 2= links ☐  
 Kontrastmittelanreicherung: 0= nein 1= ja ☐  
 Art des KM-Enhancements:   
 Perifokales Ödem: 0= nein 1= ja ☐

1= MRT 2= CT 3= MRT+CT ☐  
 Mittellinienverlagerung: 0= nein 1= ja ☐  
 Hydrocephalus: 0= nein 1= ja ☐  
 VP-Shunt: 0= nein 1= ja ☐  
 Einklemmungssyndrom: 0= nein 1= ja ☐  
 Begleitsyringomyelie: 0= nein 1= ja ☐

**Präoperative diagnostische Besonderheiten**

Art der weiteren Diagnostik

PET: 0= nein 1= ja ☐ fMRT: 0= nein 1= ja ☐ Brainmapping: 0= nein 1= ja ☐  
 SPECT: 0= nein 1= ja ☐ MR-Angio/Angio: 0= nein 1= ja ☐ Lumbalpunktion: 0= nein 1= ja ☐

**Präoperative Symptomatik**

Anamnesedauer (Wochen):

**Hirndrucksymptomatik:**

0= nein 1= ja ☐  
 • Kopfschmerzen 0= nein 1= ja ☐  
 • Übelkeit 0= nein 1= ja ☐  
 • Erbrechen 0= nein 1= ja ☐

**symptomatische Epilepsie:**

0= nein 1= Tumorepilepsie 2= präop. symptomatischer Anfall ☐  
 EEG - Befund 0= nein 1= ja ☐  
 - Herdbefund: 0= nein 1= ja 9= kein Befund ☐  
 - Krampfpotential: 0= nein 1= ja 9= kein Befund ☐

**Neurologisches Defizit:** 0= nein 1= ja ☐

**psychische Störung** 0= nein 1= ja ☐

Bewusstsein: 1= wach 2= somnolent 3= stuporös 4= komatös ☐

Orientierung: 1= orientiert 2= teilorientiert 3= desorientiert ☐

Konzentrationsschwäche: 0= nein 1= ja ☐

Wesensänderung: 0= nein 1= ja ☐

Verlangsamung: 0= nein 1= ja ☐

**neuropsychologische Störung** 0= nein 1= ja ☐

- motorische Aphasie: 0= nein 1= ja ☐

- sensorische Aphasie: 0= nein 1= ja ☐

- amnestische Aphasie: 0= nein 1= ja ☐

- Apraxie: 0= nein 1= ja ☐

- Neglect: 0= nein 1= ja ☐

**fokales neurologisches Defizit** 0= nein 1= ja ☐

periphere Paresen: 0= nein 1= ja ☐

- Monoparese: 0= nein 1= ja ☐

- Hemiparese: 0= nein 1= ja ☐

- Seite der HP: 1= rechts 2= links ☐

Plegie: 0= nein 1= ja ☐

Sensibilitätsstörung: 0= nein 1= ja ☐

- Hypästhesie: 0= nein 1= ja ☐

- Parästhesie: 0= nein 1= ja ☐

Hirnnervendefizit: 0= nein 1= ja ☐

Kleinhirnzeichen: 0= nein 1= ja ☐

- Schwindel: 0= nein 1= ja ☐

- Dysmetrie: 0= nein 1= ja ☐

- Dysdiadochokinese: 0= nein 1= ja ☐

- Ataxie: 0= nein 1= ja ☐

- Störung der Okulomotorik: 0= nein 1= ja ☐

- Dysarthrie: 0= nein 1= ja ☐

Andere Symptome: \_\_\_\_\_

Reflexanomalien: 0= nein 1= ja ☐

Muskeleigenreflexe: ☐

0= seitengleich 2= abgeschwächt

1= Hyperreflexie 3= nicht auslösbar

Seite: 1= rechts 2= links ☐

pos. PBZ: 0= nein 1= ja ☐

Seite pos. PBZ: 1= rechts 2= links ☐

**präoperativer Karnofsky-Index:** ☐☐☐

### Tumorexstirpation

Art der Tumorentfernung: ☐

1= Subtotalexstirpation

2= Totalexstirpation

3= Stereotaktische Biopsie

4= Stereotaktische Biopsie + Subtotalexstirpation

5= Stereotaktische Biopsie + Totalexstirpation

Operationsverlauf: ☐

1= komplikationslos

2= neurochirurgischer Zwischenfall

3= anästhesiologischer Zwischenfall

4= OP-Abbruch

OP-Datum: ☐☐☐☐☐☐☐☐

OP-Dauer (min): ☐☐☐☐☐☐☐☐

**postoperativer Karnofsky-Index:** ☐☐☐

### Postoperative Symptomatik

**Hirndrucksymptomatik:** 0= nein 1= ja ☐

• Kopfschmerzen 0= nein 1= ja ☐

• Übelkeit 0= nein 1= ja ☐

• Erbrechen 0= nein 1= ja ☐

**symptomatische Epilepsie:** 0= nein 1= ja ☐

EEG - Befund 0= nein 1= ja ☐

- Herdbefund: 0= nein 1= ja 9= kein Befund ☐

- Krampfpotential: 0= nein 1= ja 9= kein Befund ☐

**Neurologisches Defizit:** 0= nein 1= ja ☐

**psychische Störung** 0= nein 1= ja ☐

Bewusstsein: 1= wach 2= somnolent 3= stuporös 4= komatös ☐

Orientierung: 1= orientiert 2= teilorientiert 3= desorientiert ☐

Konzentrationsschwäche: 0= nein 1= ja ☐

Wesensänderung: 0= nein 1= ja ☐

Verlangsamung: 0= nein 1= ja ☐

**neuropsychologische Störung** 0= nein 1= ja ☐

- motorische Aphasie: 0= nein 1= ja ☐

- sensorische Aphasie: 0= nein 1= ja ☐

- amnestische Aphasie: 0= nein 1= ja ☐

- Apraxie: 0= nein 1= ja ☐

- Neglect: 0= nein 1= ja ☐

**fokales neurologisches Defizit** 0= nein 1= ja ☐

periphere Paresen: 0= nein 1= ja ☐

- Monoparese: 0= nein 1= ja ☐

- Hemiparese: 0= nein 1= ja ☐

- Seite der HP: 1= rechts 2= links ☐

Plegie: 0= nein 1= ja ☐

Sensibilitätsstörung: 0= nein 1= ja ☐

- Hypästhesie: 0= nein 1= ja ☐

- Parästhesie: 0= nein 1= ja ☐

Hirnnervendefizit: 0= nein 1= ja ☐

Kleinhirnzeichen: 0= nein 1= ja ☐

- Schwindel: 0= nein 1= ja ☐

- Dysmetrie: 0= nein 1= ja ☐

- Dysdiadochokinese: 0= nein 1= ja ☐

- Ataxie: 0= nein 1= ja ☐

- Störung der Okulomotorik: 0= nein 1= ja ☐

- Dysarthrie: 0= nein 1= ja ☐

Andere Symptome: \_\_\_\_\_

Reflexanomalien: 0= nein 1= ja ☐

Muskeleigenreflexe: ☐

0= seitengleich 2= abgeschwächt

1= Hyperreflexie 3= nicht auslösbar

Seite: 1= rechts 2= links ☐

pos. PBZ: 0= nein 1= ja ☐

Seite pos. PBZ: 1= rechts 2= links ☐

Neues neurologisches Defizit: 0= nein 1= ja ☐Art des neuen neurolog. Defizits: \_\_\_\_\_ ☐**Postoperative Bildgebung**frühes postoperatives MRT: 0= nein 1= ja ☐Nachblutung: 0= nein 1= ja ☐Resttumor: 0= nein 1= ja ☐Hydrocephalus: 0= nein 1= ja ☐**Postoperative diagnostische Besonderheiten**

Art der weiteren Diagnostik

PET: 0= nein 1= ja ☐fMRT: 0= nein 1= ja ☐Brainmapping: 0= nein 1= ja ☐SPECT: 0= nein 1= ja ☐MR-Angio/Angio: 0= nein 1= ja ☐Lumbalpunktion: 0= nein 1= ja ☐**Postoperative Komplikationen****neurochirurgische Komplikationen und Eingriffe**Hydrocephalus: 0= nein 1= ja ☐externe Ventrikeldrainage: 0= nein 1= ja ☐ VP-Shunt: 0= nein 1= ja ☐Hygrom (subdural/subgaleal): 0= nein 1= ja ☐subduoperitonealer Shunt: 0= nein 1= ja ☐Tumorzyste: 0= nein 1= ja ☐Ommaya-Reservoir: 0= nein 1= ja ☐Epiduralblutung: 0= nein 1= ja ☐Ausräumung Epiduralblutg.: 0= nein 1= ja ☐Entzündung: 0= nein 1= ja ☐**Weitere postoperative Komplikationen**Gerinnungsstörung: 0= nein 1= Blutung 2=Thrombose 3= Embolie ☐Immobilisierung/permanente Bettlägerigkeit: 0= nein 1= ja ☐postoperative Rehabilitationsmaßnahme: 0= nein 1= ja ☐**Radiotherapie**Beginn der Radiatio/Datum: ☐☐☐☐☐Gesamtstrahlendosis: ☐☐ Einzeldosis: ☐☐

Lokalisation der Radiatio: \_\_\_\_\_

geplante Strahlendosis: ☐☐Anzahl der Einzelsitzungen: ☐☐vorzeitiger Abbruch der Radiatio: 0= nein 1= ja ☐Gesamtdauer in Tagen: ☐☐

Grund für vorzeitigen Abbruch: \_\_\_\_\_

Gesamtdauer in Wochen: ☐Verträglichkeit der Radiatio: 1= gut 2= mäßig 3= schlecht ☐Antwort der Radiatio: 1= Konstanz 2= Teilremission 3=komplette Remission 4=Progression/Rezidiv ☐**Chemotherapie**Art der Chemotherapie: 1=TMZ-Monotherapie 2=TMZ+ \_\_\_\_\_ ☐Anzahl der Zyklen: ☐☐TMZ als First-line-Chemotherapie: 0= nein 1= ja ☐Dosierung (mg/d/m<sup>2</sup>): ☐☐☐Progress/Rezidiv vor TMZ-Beginn: 0= nein 1= ja ☐Wechsel der Dosierung: 0= nein 1= ja ☐**hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (bewertet nach CTC)**

0= Grad 0 „keine“

Anämie: ☐Kopfschmerzen: ☐Allg. Unwohlsein ☐

1= Grad 1 „gering“

Leukopenie: ☐Übelkeit: ☐Müdigkeit/Schwäche ☐

2= Grad 2 „mäßig“

Thrombozytopenie: ☐Erbrechen: ☐Obstipation: ☐

3= Grad 3 „stark“

Schwindel: ☐Infektion: ☐

4= Grad 4 „lebensbedrohlich“

**Wirkung/Erfolg der Chemotherapie**1= Konstanz/Stabilisierung 2= partielle Remission 3= komplette Remission 4= Progression/Rezidiv ☐**Progression/Rezidiv**Datum Erstrezidiv: ☐☐☐☐☐☐☐TMZ-Zyklus: ☐☐

Art des Rezidivs

0= kein Progress/Rezidiv

3= Lokalrezidiv

5= Lokalprogress und Fernrezidiv ☐

2= Lokalprogress

4= Fernrezidiv

6= Lokalrezidiv und Fernrezidiv

**Rezidiv-Therapie**Rezidiv-OP: 0= nein ☐Rezidiv-Radiotherapie: 0= nein 1= ja ☐

1= ja

Strahlendosis: ☐☐OP-Art: 0= keine ☐Wechsel der Chemotherapie: 0= nein 1= ja ☐

1= subtotal

Wechsel zu/Beginn mit: \_\_\_\_\_

2= total

OP-Datum: ☐☐☐☐☐☐**Tod/Leben** ☐

1= verstorben

2= Pat. lebt am 31.10.2006

Sterbedatum:

☐☐☐☐☐☐

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Kalff für die Überlassung des Promotionsthemas.

Besonders danken möchte ich Frau Dr. med. S. A. Kuhn für ihre hilfreiche Unterstützung und Beratung beim Verfassen dieser Arbeit sowie für die anregenden Diskussionen und Ermutigungen. Weiterhin möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. A. Altendorf-Hofmann für ihre Anregungen und Unterstützung bedanken.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dipl.-Wirt.-Inf. Stephan Tiesler für die Hilfe bei der Erstellung des Layouts.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Annett Montag  
Geburtsdatum: 19.09.1983  
Geburtsort: Mühlhausen  
Familienstand: ledig  
Wohnhaft in: Kronfeldstraße 12, 07745 Jena

### Schulbildung

09/ 1990 – 06/ 1994 Grundschole: Goetheschule Heyerode  
09/ 1994 – 06/ 2002 Staatliches Gymnasium Oberdorla  
06/ 2002 Abitur mit der Note sehr gut (1,2)

### Studium

10/ 2002 – 07/ 2004 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der FSU Jena  
09/ 2004 Ärztliche Vorprüfung mit der Note gut (1,66)  
10/ 2004 – 07/ 2007 Klinisches Studium der Humanmedizin an der FSU Jena  
08/ 2007 – 07/ 2008 Praktisches Jahr  
Vor. 06/ 2009 Abschluss des Studiums

Jena, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. R. Kalff, Frau Dr. med. S. A. Kuhn und Frau PD Dr. med. A. Altendorf-Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den